



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES



"La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra"

**"IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN PATÓGENOS DEL GRUPO
ESKAPE SOBRE LOS DETERMINANTES SOCIALES Y AMBIENTALES DE LA SALUD"**

TESIS

Que para obtener el grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS AMBIENTALES

Presenta

Itzel Nixache Vázquez Cabrera

Directora de tesis:
Dra. María Lilia Cedillo Ramírez



Enero 2024



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES



"La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra"

**"IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN PATÓGENOS DEL GRUPO
ESKAPE SOBRE LOS DETERMINANTES SOCIALES Y AMBIENTALES DE LA SALUD"**

TESIS

Que para obtener el grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS AMBIENTALES

Presenta

Itzel Nixache Vázquez Cabrera

Comité Tutorial:

Directora	Dra. María Lilia Cedillo Ramírez
Tutor	Dr. Fernando Hernández Aldana †
Integrante Comité Tutorial	Dr. Eduardo Torres Ramírez
Integrante Comité Tutorial	Dr. Ricardo Munguía Pérez
Integrante Comité Tutorial	Dr. José Víctor Rosendo Tamariz Flores
Integrante Comité Tutorial	Dra. Araceli Espinosa Márquez

Enero 2024

Resumen

Debido a que la resistencia microbiana es uno de los principales problemas en salud pública que está causando estragos sobre los diversos sectores del desarrollo humano a nivel global, en el cual, los determinantes sociales y ambientales de la salud están involucrados en el desarrollo y propagación de bacterias resistentes. En el presente trabajo nos enfocamos a revisar, estudiar y discutir la resistencia que presentan los patógenos del grupo ESKAPE a los antibióticos y las implicaciones de las actividades humanas que están en función a los determinantes de la salud en el municipio de Puebla, México.

Como parte medular de este trabajo, se realizó una revisión sobre los lineamientos que la Organización Mundial de la Salud ha implementado para la prevención y control de la resistencia microbiana para que los países miembros los apliquen de acuerdo a su soberanía. Mismos que sientan las bases para el diseño de políticas públicas adecuadas. También se detallan los esfuerzos que México ha realizado para cumplir con estos lineamientos.

Se determinó que 294 aislados bacterianos provenientes de dos hospitales públicos del municipio de Puebla pertenecientes al grupo patógeno ESKAPE (acrónimo formado por las bacterias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*), fueron multirresistentes a algunos antibióticos de las familias β -lactámicos, aminoglucósidos, cefalosporinas, anfenicoles y nitrofuranos. A partir de esos resultados se determinó la capacidad de formación de biopelícula y se hizo uso de la reacción en cadena de la polimerasa para la identificación de genes que confieren resistencia a antibióticos. Para ello se diseñaron oligonucleótidos para los genes: AmpC, Oxa-133, BlaSHV, MecA, FosA, FosB, VanA, VanW, neo, AphA y AcaA-AphD. Finalmente, se realizó un análisis de los resultados experimentales considerando los determinantes de la salud en la capital poblana.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico otorgado a través de la beca de doctorado que hizo posible la realización de este proyecto.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) por brindarme la oportunidad de ser parte de esta maravillosa institución.

Al Instituto de Ciencias (ICUAP) por dar el respaldo y facilitar el desarrollo profesional durante mi estancia.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) por el apoyo otorgado para asistir a un congreso.

Al posgrado en Ciencias Ambientales por darme las herramientas en este camino académico.

Al Centro de Detección Biomolecular (CDB) por abrirme las puertas para la realización de este proyecto.

Agradecimientos

Dra. Lili, estoy infinitamente agradecida por la confianza que me brindó para el desarrollo este proyecto, por creer en mí, por dejarme ser, pero sobre todo por apoyarme en los momentos más complicados. Su comprensión y apoyo incondicional (aún si era de madrugada o ya casi la media noche), hizo la diferencia a lo largo de este camino.

Dr. Yáñez, agradezco por abrirme las puertas en el CDB para desarrollar este proyecto; espacio donde pude aprender y compartir grandes e invaluable experiencias tanto académicas como personales.

Al comité tutorial por acompañarme y guiarme a lo largo de este trabajo.

A los integrantes del jurado por su amabilidad, comprensión y apoyo, pero sobre todo por tomarse el tiempo en la revisión del escrito y enriquecer este trabajo con sus comentarios asertivos.

A mis compañeros de generación, Cris, Gina, Dra. Cris, Dr. Miguel y compañeros de laboratorio (Rodri, Ammi, Gaby, Ed y Rebe). A todos y cada uno de los integrantes del CDB, ¡muchas gracias por sus atenciones, amabilidad y apoyo! Fue una grata experiencia y un placer haberlos conocido. Los extrañaré mucho.

Particularmente, agradezco a mi familia. A mi amado esposo, Fer y mi querida hija, Quiral que son lo más importante para mí y que sin ustedes, nada de esto hubiera sido posible. Su inmenso amor, apoyo incondicional, comprensión, tolerancia y paciencia, hizo posible que esta travesía fuera amena. Siempre es por y para ustedes.

Contenido

Abreviaturas	
Figuras	
Tablas	
Gráficas	
I.	Introducción1
II.	Justificación4
III.	Pregunta de investigación4
IV.	Hipótesis4
V.	Objetivos5
	5.1 Objetivo general
	5.2 Objetivos particulares
VI.	Marco de referencia6
	6.1 Determinantes sociales y ambientales de la salud6
	6.2 Políticas públicas y otras acciones gubernamentales encaminadas a la contención y prevención de la resistencia microbiana8
	6.3 Impacto de la resistencia microbiana sobre los Objetivos del Desarrollo Sostenible.....16
	6.4 Aspectos básicos de la resistencia bacteriana18
	6.4.1 Mecanismos de resistencia22
	6.4.1.1 Actividad enzimática24
	6.4.1.2 Modificación del sitio de acción26
	6.4.1.3 Modificación de la permeabilidad de la membrana26
	6.4.1.3.1 Alteraciones de las porinas26
	6.4.1.3.2 Alteraciones de las bombas de eflujo27
	6.4.1.4 Formación de biopelícula28
	6.5 Patógenos del grupo ESKAPE30
	6.5.1 <i>Enterococcus faecium</i>30
	6.5.2 <i>Staphylococcus aureus</i>30

6.5.3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31
6.5.4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	32
6.5.5	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	32
6.5.6	<i>Enterococcus cloacae</i>	33
VII.	Diseño experimental	34
7.1	Zona de estudio	34
7.1.1	Descriptivo de los determinantes sociales y ambientales de la salud en la ciudad de Puebla	34
7.2	Caracterización y análisis de cepas clínicas del grupo patógeno ESKAPE	37
7.2.1	Identificación de cepas	37
7.2.2	Determinación de susceptibilidad a antibióticos	37
7.2.3	Determinación de formación de biopelícula	37
7.2.4	Espectrometría	38
7.2.5	Extracción de ADN	38
7.2.6	Análisis por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa	39
7.2.7	Electroforesis	40
VIII.	Resultados y discusión	41
8.1	Análisis microbiológico	41
8.1.1	Identificación de cepas	42
8.1.2	Perfil de susceptibilidad a antibióticos	42
8.1.3	Capacidad de formación de biopelícula	48
8.2	Análisis molecular	49
8.2.1	Identificación de genes que confieren resistencia a antibióticos	49
8.2.1.1	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>E. cloacae</i>	49
8.2.1.2	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>S. aureus</i>	51
8.2.1.3	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>K. pneumoniae</i>	52
8.2.1.4	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>A. baumannii</i>	53
8.2.1.5	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>P. aeruginosa</i>	54
8.2.1.6	Genes que confieren resistencia a antibióticos en <i>E. faecium</i>	55

8.3 Análisis de la problemática de la resistencia bacteriana sobre los determinantes sociales y ambientales de la salud	56
IX. Conclusiones	60
X. Perspectivas	61
XI. Anexos	62
Anexo 11.1. Secuencias nucleotídicas de los genes de resistencia a antibióticos.	
Anexo 11.2. Artículo publicado en revista JCR	

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATCC	American Type Culture Collection
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DMEM	Dulbecco Modified Eagle Medium
DO	Densidad Óptica
EDTA	Ethyldiaminetetraacetic-acid
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Enterobacter cloacae</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
IAAS	Infecciones Asociadas a la Atención de Salud
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDR	Pandrogro-resistente
pb	Pares de Bases
PBP	Proteínas de unión a las penicilinas
PBS	Posphate Buffered Saline
RAM	Resistencia a los Antimicrobianos
RHOVE	Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica
RSU	Residuos Sólidos Urbanos
MDR	Multidrogro-resistencia
MPM	Marcador de Peso Molecular
nm	Nanómetros
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
XDR	Extremodrogro-resistente

Figuras

- Figura 1 Componentes de los determinantes sociales y ambientales de la salud
- Figura 2 Acciones implementadas en México para prevenir y combatir la resistencia bacteriana bajo los lineamientos de la OMS
- Figura 3 Alianza tripartita bajo el enfoque “Una salud”
- Figura 4 Propuestas para la regulación y promoción del uso de adecuado de antibióticos en México
- Figura 5 Objetivos del Desarrollo Sostenible que están comprometidos por la resistencia microbiana
- Figura 6 Clasificación de los niveles de resistencia bacteriana
- Figura 7 Tipos de resistencia bacteriana
- Figura 8 Lista de bacterias prioritarias en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para la OMS
- Figura 9 Mecanismos de resistencia bacteriana
- Figura 10 Estructura de la pared bacteriana en Gram negativas
- Figura 11 Estructura de la pared bacteriana en Gram positivas
- Figura 12 Clasificación de β -lactamasas
- Figura 13 Clasificación de las bombas de eflujo
- Figura 14 Ciclo de vida de las biopelículas
- Figura 15 Distribución laboral en Puebla
- Figura 16 Generación de Residuos Sólidos Urbanos en Puebla
- Figura 17 Servicios de salud a los que está afiliada la población en Puebla
- Figura 18 Microorganismos causantes de la IAAS en México
- Figura 19 Criterios para clasificar los Residuos de Manejo Especial y determinar cuáles están sujetos a Plan de Manejo en Puebla
- Figura 20 Factores que condicionan los determinantes de la Salud en Puebla
- Figura 21 La resistencia microbiana como problema complejo de salud pública ambiental

Tablas

- Tabla 1 Síntesis del contenido de la Estrategia Mundial para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos (2001)
- Tabla 2 Síntesis del contenido de la Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos (2018)
- Tabla 3 Oligonucleótidos utilizados para la identificación de genes de resistencia a antibióticos en el grupo ESKAPE
- Tabla 4 Genes identificados en *E. cloacae*
- Tabla 5 Genes identificados en *S. aureus*
- Tabla 6 Genes identificados en *K. pneumoniae*
- Tabla 7 Genes identificados en *A. baumannii*
- Tabla 8 Genes identificados en *P. aeruginosa*
- Tabla 9 Genes identificados en *E. faecium*

Gráficas

- Gráfica 1 Porcentaje de aislamientos recuperados del grupo patógeno ESKAPE
- Gráfica 2 Perfil de susceptibilidad a antibióticos del grupo patógeno ESKAPE
- Gráfica 3 Perfil de susceptibilidad a β -lactámicos
- Gráfica 4 Perfil de susceptibilidad a Cefalosporinas
- Gráfica 5 Perfil de susceptibilidad a Aminoglucósidos
- Gráfica 6 Perfil de susceptibilidad a a Trimetroprim/Sulfametoxazol, Nitrofurantoína y Cloranfenicol
- Gráfica 7 Capacidad de formación de biopelícula en aislados patógenos del grupo ESKAPE
- Gráfica 8 Porcentaje de cepas de *E. cloacae* con genes de resistencia de interés para este estudio.
- Gráfica 9 Porcentaje de aislados de *S. aureus* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio
- Gráfica 10 Porcentaje de aislados de *K. pneumoniae* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.
- Gráfica 11 Porcentaje de aislados de *A. baumannii* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.
- Gráfica 12 Porcentaje de aislados de *P. aeruginosa* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.
- Gráfica 13 Porcentaje de aislados de *E. faecium* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.

I. Introducción

Las enfermedades infecciosas han sido causantes de los más altos índices de mortalidad a lo largo de la historia humana.^{1,2,3} De modo que, se han hecho esfuerzos en ciencia y tecnología para descubrir y desarrollar compuestos con actividad antimicrobiana. Desafortunadamente no ha sido con la misma rapidez con la que las enfermedades infecciosas avanzan. Ya que, las características intrínsecas y los factores extrínsecos sobre los microorganismos han ido modificando sus condiciones, lo que vuelve ineficiente a los antimicrobianos. A este fenómeno se le denomina resistencia a los antimicrobianos (RAM) o farmacorresistencia.

La RAM representa un problema de salud pública grave que impacta directa o indirectamente a varios sectores del desarrollo humano.⁴ Sin embargo, la problemática actual es la resistencia que presentan las bacterias, debido a la velocidad en su desarrollo, la capacidad de adquirir genes de resistencia y, por consiguiente, a su acelerada diseminación que se atribuye a prácticas humanas que van desde el abuso en el uso y consumo de antibióticos, gestión y manejo inadecuado de sus desechos y ausencia o incumplimiento de leyes y normas. Por tanto, repercute en la salud humana, sanidad animal y ecosistémica.^{5,6} Sin embargo, en el ámbito de la salud humana son más evidentes los estragos, ya que se ven limitadas las opciones terapéuticas, ocasionando que los procedimientos médicos simples y quirúrgicos se vuelvan complejos, así como la comorbilidades preexistentes se consideren padecimientos de alto riesgo.⁷ La demanda de atención médica y tratamientos se verá incrementada, ocasionando sobrecupo en los hospitales, desabasto de insumos, aumento en los costos de tratamientos y estancias hospitalarias.⁸

¹ Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B., ... & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health*, 14(12), 1750-1766.

² Bloom, D. E., & Cadarette, D. (2019). Infectious disease threats in the twenty-first century: strengthening the global response. *Frontiers in immunology*, 10, 549.

³ Piret, J., & Boivin, G. (2021). Pandemics throughout history. *Frontiers in microbiology*, 11, 631736.

⁴ CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available in : <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>

⁵ Vázquez, E. G., Rubio, J. M. Q., & Campos, P. A. C. (Eds.). (2023). *Enfermedades Infecciosas*. Elsevier Health Sciences.

⁶ So, A. D., Shah, T. A., Roach, S., Chee, Y. L., & Nachman, K. E. (2015). An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 43(S3), 38-45.

⁷ Baekkeskov, E., Rubin, O., Munkholm, L., & Zaman, W. (2020). Antimicrobial resistance as a global health crisis. In *Oxford Research Encyclopedia of Politics*.

⁸ Zhen, X., Lundborg, C. S., Sun, X., Hu, X., & Dong, H. (2019). Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8, 1-23.

Algunos expertos se atreven a estimar que al menos 10 millones de muertes anuales ocurrirán en las próximas tres décadas y esto ocasionará por lo menos que 28 millones de personas sean orilladas a la pobreza.⁹

Por tanto, podemos advertir que la RAM es una amenaza a la salud pública, sanidad animal y ecosistémica, que compromete el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), sobre todo en países en vías de desarrollo. En este sentido, las condiciones de vida de una población, comunidad o región son determinantes y están en función de factores de tipo social, económico, biológico y ambiental. Por lo que, estas condiciones se han referido como determinantes de la salud¹⁰ y más específicamente, determinantes sociales^{11,12} y ambientales de la salud.¹³

Estos determinantes de la salud juegan un papel importante en el desarrollo y diseminación de la resistencia bacteriana. En la cual, las actividades diarias forman sistemas donde participa el gobierno, las políticas públicas, la gestión, la educación, los recursos ecosistémicos, etc. Y que, a su vez forman subsistemas que determinan los servicios de salud, el bienestar social, economía, gestión, ordenamiento ecológico y contaminación, por mencionar algunos ejemplos. Estos sistemas y subsistemas son los factores extrínsecos que ejercen presión sobre los nichos ecológicos microbianos que, aunado a sus características intrínsecas, dan como resultado un aumento en el desarrollo y diseminación de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), preocupada por este problema de salud pública ambiental ha emitido lineamientos para su prevención y control,¹⁴ siendo los más representativos la Estrategia¹⁵ y el Plan de Acción Mundial contra la RAM.¹⁶ No conforme con ello, dio a conocer una lista de bacterias patógenas resistentes que requieren atención urgente para que se investigue, vigile epidemiológicamente y se desarrollen nuevos agentes

⁹ Walsh, T. R., Gales, A. C., Laxminarayan, R., & Dodd, P. C. (2023). Antimicrobial resistance: addressing a global threat to humanity. *PLoS medicine*, 20(7), e1004264.

¹⁰ Snyder-Mackler, N., Burger, J. R., Gaydos, L., Belsky, D. W., Noppert, G. A., Campos, F. A., ... & Tung, J. (2020). Social determinants of health and survival in humans and other animals. *Science*, 368(6493), eaax9553.

¹¹ Donkin, A., Goldblatt, P., Allen, J., Nathanson, V., & Marmot, M. (2018). Global action on the social determinants of health. *BMJ Glob Health*, 3(Suppl 1), e000603.

¹² Snyder-Mackler, N., Burger, J. R., Gaydos, L., Belsky, D. W., Noppert, G. A., Campos, F. A., ... & Tung, J. (2020). Social determinants of health and survival in humans and other animals. *Science*, 368(6493), eaax9553.

¹³ Gibson, J. M. (2018). Environmental determinants of health. *Chronic Illness Care: Principles and Practice*, 451-467.

¹⁴ Vázquez-Cabrera, N., Espinosa-Márquez, A., & Cedillo-Ramírez, M. L. (2023). Evolución histórica de la Organización Mundial de la Salud y la resistencia a los antimicrobianos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 47, e51.

¹⁵ World Health Organization. (2001). *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos* (No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

¹⁶ WHO. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. Ginebra: World Health Organization.

terapéuticos.¹⁷ Entre estas bacterias, se encuentran las que forman parte del grupo patógeno ESKAPE (acrónimo formado por las bacterias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*). En este sentido, México en consonancia con la OMS, implementó la Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Por tanto, con la finalidad de evidenciar las implicaciones de la resistencia a antibióticos en cepas patógenas del grupo ESKAPE sobre los determinantes de la salud, a partir de muestras clínicas provenientes de dos hospitales públicos de la ciudad de Puebla se toma como marco de referencia el Objetivo 2 de la Estrategia, el cual es reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM en cuanto a prevención, control y protocolos de vigilancia de la resistencia bacteriana. Con esto, no solo evidenciamos la prevalencia e incidencia de bacterias resistentes, sino que también, ponemos en contexto la importancia de los determinantes de la salud en la aparición y propagación de enfermedades infecciosas causadas por bacterias resistentes a antibióticos que representan una amenaza global con repercusiones mayores a nivel local.

¹⁷ Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente antibióticos. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

II. Justificación

La resistencia a los antibióticos representa un problema complejo de salud pública ambiental, en el cual las prácticas humanas han acelerado el desarrollo y diseminación de bacterias resistentes. Es por ello que, las políticas públicas como la Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos son fundamentales en la prevención y control de la RAM. En este sentido, llevar a cabo proyectos académicos y científicos enfocados a la vigilancia epidemiológica es determinante para anticipar los estragos de la resistencia causada por los patógenos del grupo ESKAPE, la cual se puede considerar la pandemia silenciosa y latente. Además, que, estos resultados son herramientas tecno-científicas que sirven para la formulación de políticas públicas en materia de salud humana.

III. Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son las posibles afectaciones e implicaciones de los determinantes de la salud ante la resistencia a antibióticos del grupo patógeno ESKAPE?
- ¿Cuál es la presencia y prevalencia de genes que confieren resistencia a antibióticos en cepas clínicas que pertenecen al grupo patógeno ESKAPE provenientes de dos hospitales públicos de la ciudad de Puebla?

IV. Hipótesis

Las enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas perteneciente al grupo ESKAPE que son consideradas multirresistentes, presentan genes de resistencia de forma intrínseca como adquirida. Por tanto, el análisis a través de la reacción en cadena de la polimerasa de cepas provenientes de dos hospitales en la ciudad de Puebla permitiría la identificación de genes que confieren resistencia a los antibióticos. Lo cual, pondrá en evidencia las implicaciones de los determinantes de la salud en la creciente propagación de bacterias resistentes.

V. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Analizar la correlación de los determinantes de la salud implicados en la problemática de la resistencia a antibióticos en patógenos del grupo ESKAPE, bajo el marco de las políticas públicas en México.

5.2 Objetivos particulares

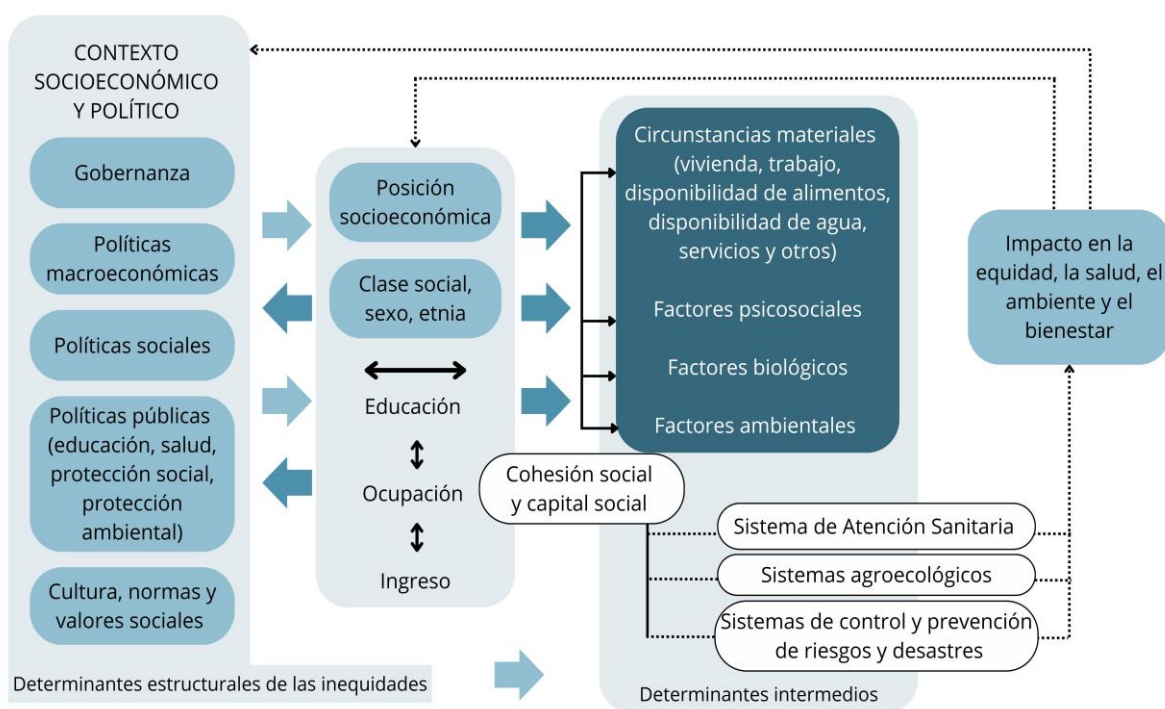
- Identificar y documentar los determinantes sociales y ambientales de la salud que inciden sobre la presencia y propagación de bacterias patógenas resistentes a antibióticos.
- Generar un cepario del grupo patógeno ESKAPE a partir de muestras clínicas provenientes de dos hospitales públicos de la ciudad de Puebla
- Identificar y analizar las características morfológicas y moleculares del cepario para determinar la resistencia a antibióticos.

VI. Marco de referencia

6.1 Determinantes sociales y ambientales de la salud

La OMS define a la salud como el estado de completo bienestar físico, mental y social.¹⁸ Sin embargo, la salud es un ideal que responde a mucho más que eso. Es el resultado y el proceso mismo de una compleja y múltiple interacción de factores que están en función de los procesos naturales (biológicos), el medio ambiente, así como otros factores de tipo socioeconómicos y políticos. Todos ellos, conforman a los determinantes de la salud.^{19,20,21,22}

Figura 1. Componentes de los determinantes sociales y ambientales de la salud



Fuente: Tomado de la Organización Panamericana de la Salud, con modificaciones propias.

¹⁸ OMS. (1972). *Constitución de la Organización Mundial de la Salud*. OMS (Organización Mundial de la Salud).

¹⁹ Briceño-León, R. (2000). Bienestar, salud pública y cambio social. In *Salud y equidad: una mirada desde las ciencias sociales* (pp. 15-24).

²⁰ Centeno, M. R. V., & Vera, N. A. C. (2019). Determinantes sociales de la salud. Políticas Públicas. *Dominio de las Ciencias*, 5(1), 477-508.

²¹ Determinantes ambientales de la Salud. disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-ambientales-salud>

²² Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible

La salud al ser un derecho humano fundamental,²³ se considera constitucional.²⁴ En este sentido, los Estados Miembros,²⁵ tiene la intención de que exista una colaboración entre los gobiernos, los sistemas de salud y las entidades administrativas para poder brindar el apoyo que garantice equidad en salud.^{26,27,28}

Por tanto, para reducir la inequidad sanitaria, es preciso actuar desde la prevención y control, adoptando medidas pertinentes en sanidad a través de acciones enfocadas a problemas propios de los sistemas de salud, exposición a riesgos, vulnerabilidad y acceso a la atención sanitaria. Es decir, actuar sobre “todas aquellas circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen”, incluyendo todos los sistemas y subsistemas que inciden en el bienestar de un individuo o una comunidad,²⁹ (Figura 1). Los cuales definen el desarrollo de la población y que afectan las propias condiciones de vida, como la educación, la economía, la planificación urbana, la gestión, la sanidad, los servicios y la política. Y las amenazas a cualquiera de estos, repercuten en el equilibrio de la salud pública ambiental. Es por ello que, las políticas públicas y otras acciones gubernamentales son fundamentales para abordar un problema de salud pública^{30,31} como la RAM.

En la cotidianidad, las políticas públicas se aplican a través de programas, planes, proyectos o campañas que son dirigidos por el Estado,³² con el fin de lograr un bien común que es de interés público.³³

México, ha tomado como base los lineamientos emitidos por la OMS sobre la RAM para llevar a cabo acciones que sirven de sustento para la formulación de políticas públicas en materia de salud humana, sanidad animal y ecosistémica con la intención de generar conciencia sobre la prevención y el control de la RAM, así como la implementación de normas mexicanas, programas de higiene y salud, campañas sobre uso responsable de

²³ WHO. (1978). Report of the International Conference on Primary Healthcare. Lima-Ata. Ginebra

²⁴ Brena, I., Valadés, D., Campillo, C., Rivas, R. G., Robledo, L. M. F. G., Soberón, G., & Tamés, R. (2020). *Derecho y salud*. El Colegio Nacional.

²⁵ Organización Mundial de la Salud (2021). Presencia de la OMS en los países, territorios y zonas: informe 2021. Ginebra.

²⁶ Bascolo, E., Houghton, N., & Del Riego, A. (2018). Types of health systems reforms in Latin America and results in health access and coverage. *Rev Panam Salud Publica*, 42, e126.

²⁷ Fröde, C. G. (2017). El sistema de salud en México. *Revista CONAMED*, 22(3), 129-135.

²⁸ Martínez Trejo, L. O. (2018). Sistema de salud en México. *Encrucijada, Revista Electrónica del Centro de Estudios en Administración Pública*, (29), 1-15.

²⁹ Alfaro-Alfaro, N. (2018). Los determinantes sociales de la salud y las funciones esenciales de la salud pública social. *Salud Jalisco*, 1(1), 36-46.

³⁰ Vargas, C. S. (2012). La definición de política pública. *Bien común*, 18, 47-52.

³¹ Luis, F. (2013). *El estudio de las políticas públicas*. L. F. A. Villanueva (Ed.). Editorial Miguel Ángel Porrúa.

³² Gutiérrez, J.A., Restrepo, R.D., Zapata, J.S. Formulación, implementación y evaluación de políticas públicas desde los enfoques, fines y funciones del Estado. *Revista CES Derecho*, (8), 2, 333-351.

³³ Raskin, M. G. (2019). *The common good: Its politics, policies and philosophy*. Routledge.

antibióticos y la creación de la Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos.

6.2 Políticas públicas y otras acciones gubernamentales encaminadas a la contención y prevención de la resistencia microbiana

La OMS ha emitido resoluciones sobre el manejo, prevención y control de la RAM, con el fin de que los países miembros las apliquen de acuerdo a su soberanía.³⁴ Dentro de las resoluciones emitidas entre 1948 y 1983, se enfocaron a la prevención y lucha contra las enfermedades transmisibles,³⁵ de 1984 a 1997, fueron sobre temas relacionados a medicamentos, enfermedades emergentes y reemergentes. Pero a partir de 1998, las resoluciones tomaron un enfoque más amplio hacia la resistencia microbiana.³⁶

En cuanto a las resoluciones sobre medicamentos, la OMS hizo la invitación para que las autoridades sanitarias y la población en general crearan conciencia sobre las consecuencias ocasionadas debido a las inadecuadas prescripciones médicas. Bajo este panorama, México emitió una serie de normas que ayudaran a mejorar la calidad en la salud. La norma NOM-072-SSA1-1993, sobre etiquetado de medicamentos, cuyo objetivo es la correcta identificación de medicamentos para que la población se orientara y advirtiera sobre el adecuado y seguro consumo de estos. La norma NOM-017-SSA2-1994, sobre vigilancia epidemiológica, en la cual se establecieron los criterios, especificaciones y directrices de operación del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), para la recolección sistemática, continua, oportuna y confiable de información relevante y necesaria sobre las condiciones de salud de la población y sus determinantes. Mientras que, la norma NOM-087-ECOL-1995, sobre el manejo de los residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI), promovió la responsabilidad empresarial pública o privada al cuidado del medio ambiente derivado de lo que se usa y desecha. Del mismo modo, la norma NOM-040-ZOO-1995, se publicó con la intención de regular el uso de los antimicrobianos por posible riesgo para la salud pública debido a su uso indiscriminado. Es por ello que estas normas se

³⁴ Vázquez-Cabrera, N., Espinosa-Márquez, A., & Cedillo-Ramírez, M. L. (2023). Evolución histórica de la Organización Mundial de la Salud y la resistencia a los antimicrobianos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 47, e51.

³⁵ Organización Mundial de la Salud. (1973). Manual de resoluciones y decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo, v. 1, edición definitiva; v. 2, edición recapitulativa y definitiva; v. 3, 3a ed. Organización Mundial de la Salud.

³⁶ Organización Mundial de la Salud. Documentación para las reuniones del Consejo Ejecutivo y las Asambleas Mundiales de la Salud.

consideran las que sentaron la bases para la prevención y control de la RAM en México como se muestra en la Figura 2.

Durante la Asamblea Mundial de 1995, se dio a conocer la preocupación sobre la falta de vigilancia epidemiológica debido a las enfermedades infectocontagiosas, emergentes y reemergentes y sobre casos de resistencia bacteriana. Por lo que, en 1996, la OMS con la participación de la Organización Panamericana de Salud (OPS) da a conocer la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (ReLAVRA)³⁷. La cual se enfocó en sus inicios solo a patógenos adquiridos entre la comunidad, pero a partir del año 2000, se consideraron los patógenos nosocomiales.

De tal forma que, en México se formalizó el control de las infecciones nosocomiales a partir del programa establecido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, extendiéndose a otros centros nacionales de salud para así crear la *Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHoVE)*.³⁸ Con este sistema de vigilancia centinela a nivel nacional, se podían vigilar las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), generando información epidemiológica, estadísticas en salud pública y de tipo clínico.

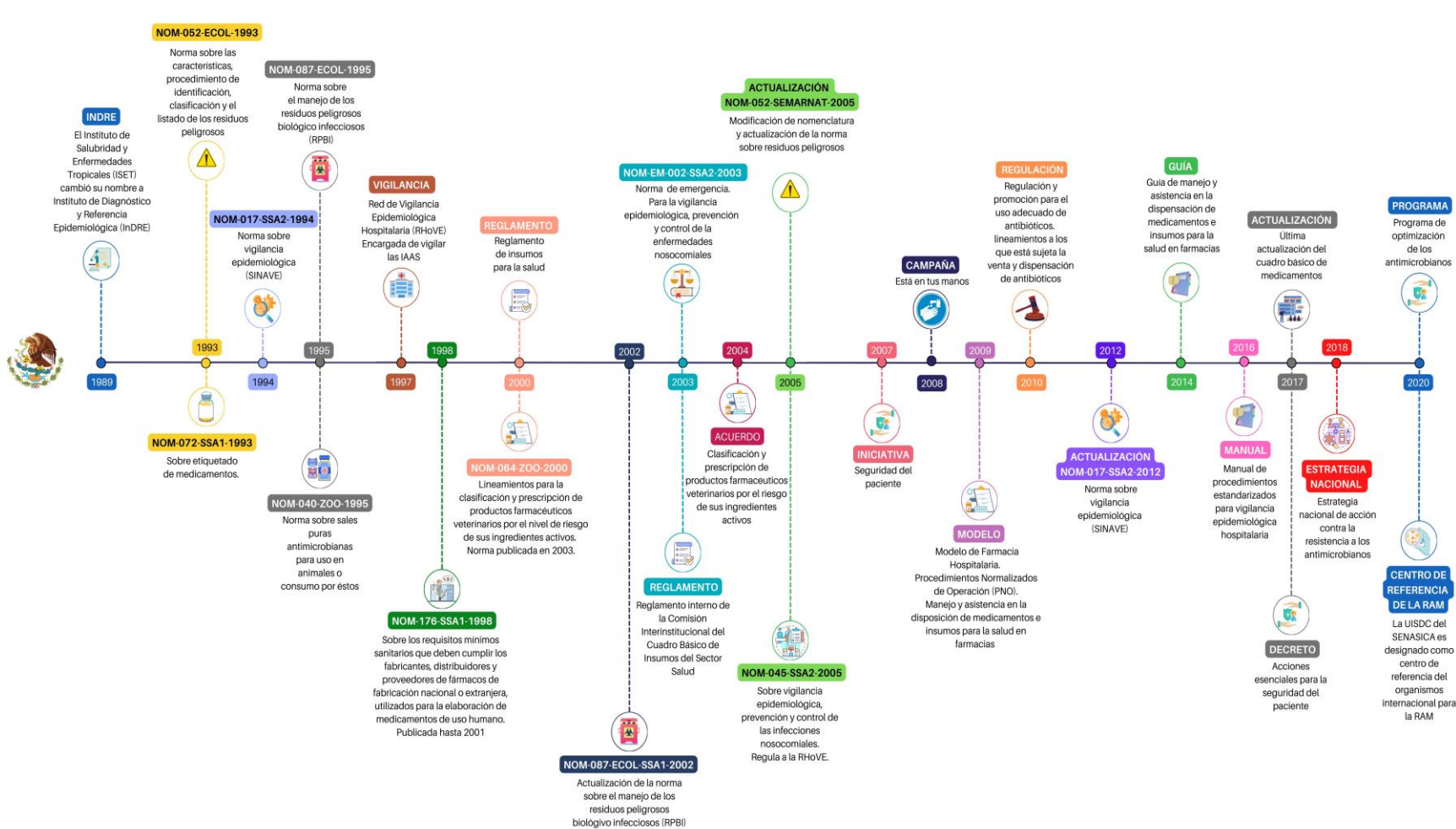
En 2001, se presenta la Estrategia Mundial para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos³⁹ con la finalidad de reducir las repercusiones de la RAM. La cual fue diseñada y presentada en tres partes (Tabla 1). Con ello, se pretendió proporcionar una serie de protocolos destinados a disminuir la aparición y diseminación de microorganismos resistentes a través de la adopción de acciones que redujeran la carga en la morbilidad y diseminación de infecciones, facilitando el acceso y optimización de los antimicrobianos, fortaleciendo los sistemas de salud y la capacidad en la vigilancia, dando seguimiento a los reglamentos y la legislación, así como el fomento de la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas.

³⁷ Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA). (2019). EE. UU.: Organización Panamericana de la Salud.

³⁸ Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica hospitalaria. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: https://www.pediatrica.gob.mx/archivos/burbuja/13.2_Manual_RHoVE_2016-1.pdf

³⁹ World Health Organization. (2001). *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos* (No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Figura 2. Acciones implementadas en México para prevenir y combatir la resistencia bacteriana bajo los lineamientos de la OMS.



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de el Diario Oficial de la Federación.

Tabla 1. Síntesis del contenido de la Estrategia Mundial para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos (2001).

Apartado	Contenido	Consideraciones
A	Introducción y antecedentes	Presenta el uso apropiado de los antimicrobianos; la importancia de vigilar la resistencia a los antimicrobianos; el fortalecimiento de los laboratorios microbiológicos y redes de información; estandarización de los métodos para detectar la resistencia; consideraciones sobre la prevalencia e incidencia epidemiológica.
B	Uso apropiado de los antimicrobianos y resistencia emergente: elementos e intervenciones	Intervenciones recomendadas sobre los siguientes grupos: <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes y la comunidad en general 2) Quienes prescriben y dispensan 3) Hospitales 4) Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano 5) Gobiernos nacionales y sistemas de salud 6) Desarrollo de medicamentos y vacunas 7) Promoción de los medicamentos 8) Aspectos internacionales de la contención de la resistencia a los antimicrobianos
C	Aplicación de la estrategia mundial	Incluye una guía para poner en práctica las intervenciones recomendadas

Fuente: Elaboración propia con información extraída de la *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos (2001)*.

Es por ello que, las investigaciones sobre resistencia bacteriana, son las evidencias científicas que se requieren para la formulación de políticas públicas. Ya que, se ha observado que las infecciones están sujetas a las condiciones del lugar (hospitalarias o ambientales). Siendo las infecciones nosocomiales las que han representado un mayor problema clínico como epidemiológico, debido a que condicionan el aumento de la morbi-mortalidad, lo que genera un incremento en la inversión económica para cubrir los gastos generados por hospitalización y tratamiento.

Para 2005 en México se estableció la norma NOM-045-SSA2-2005, destinada a la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales, cuyo objetivo es establecer criterios para la prevención, vigilancia y control epidemiológico de las infecciones nosocomiales que repercuten en la población que hace uso de los servicios

prestados en los hospitales públicos o privados. Por lo que, la RHoVE, es una herramienta útil, a través de la cual se pueden generar índices que permiten ver el estado en el que se encuentra la población sobre enfermedades infecciosas a nivel nacional.

En 2008 la OMS, la Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), en conjunto con otras organizaciones como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, el Banco Mundial y la Coordinación del Sistema de las Naciones Unidas para la Gripe, dieron a conocer el marco estratégico, contribución a “Un mundo, Una salud”⁴⁰ para reducir riesgos causados por enfermedades infecciosas entre animal – humano - ecosistema. Su principal objetivo era disminuir las enfermedades que podrían adquirir un carácter zoonótico, debido a la inexistencia de antibióticos efectivos contra bacterias resistentes. Lo que generó un mayor cuidado sobre la vigilancia epidemiológica y la preservación del medio ambiente⁴¹. Dos años después se formalizó la colaboración entre la OMS-OIE-FAO,⁴² con el objetivo de prohibir prácticas que aceleren la aparición y diseminación de bacterias resistentes, a través de la promoción sobre el uso responsable de antibióticos en los humanos, animales y el medio ambiente, con el enfoque “Una salud”⁴³ (Figura 3).

Figura 3. Alianza tripartita bajo el enfoque “Una salud”



Fuente: Elaboración propia, con información extraída de la OMS.

⁴⁰ UNICEF. (2008). Contributing to one world, one health. A strategic framework for reducing risks of infectious diseases at the animal-human-ecosystems interface.

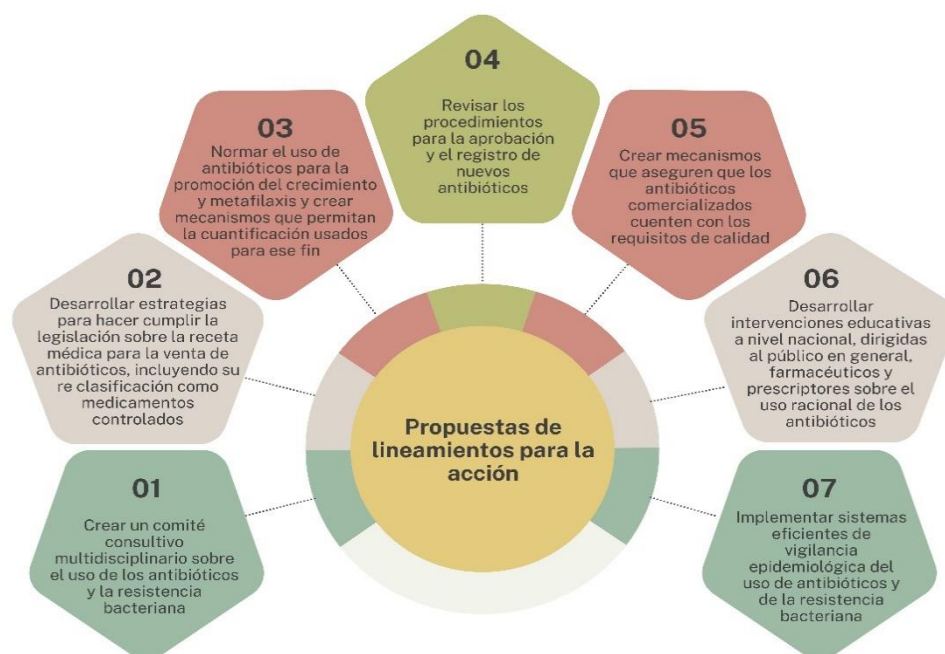
⁴¹ OIE (2009). Un Mundo, una Salud. Editorial. Director General. Organización Mundial para la Sanidad Animal (OIE).

⁴² FAO-OIE-WHO Collaboration. (2010). Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. A tripartite concept note. A tripartite concept note.

⁴³ García, S. V. (2017). *One world, one health: historia de una sola salud*.

Por otro lado, en febrero de 2010, el Instituto Nacional de Salud Pública en conjunto con la Alianza por el Uso Prudente de Antibióticos, la Fundación Mexicana para la Salud, la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM y la Asociación Nacional de Infectología y Microbiología Clínica A.C, publicaron el documento titulado “Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México. Propuesta de lineamientos para la acción”.⁴⁴ En su contenido, se enmarcan entre otras cosas, llevar a cabo una serie de acciones (Figura 4), que garanticen la seguridad del paciente, además de considerar a los antibióticos como un bien público global.

Figura 4. Propuestas para la regulación y promoción del uso adecuado de antibióticos en México.



Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de *Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México (2010)*

⁴⁴ Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México. Disponible en: http://www.insp.mx/images/stories/Lineas/medicamentos/doc/acciones_antibioticos.pdf

En mayo de ese mismo año, se publicó el *acuerdo en el que se determinaron los lineamientos de control de venta y dispensación de antibióticos*.⁴⁵ En apoyo a esto, la COFEPRIS publicó una lista de medicamentos clasificados en grupos terapéuticos para su venta y dispensación.⁴⁶ Así como la Asociación Nacional de Farmacias de México (ANAFARMEX), publicó una tabla de medicamentos restringidos de acuerdo a su grupo terapéutico y otras especificaciones para su correcta venta y disposición.

Dando continuidad a las evidencias tecno-científicas, en 2012 se publicó en México la norma NOM-017-SSA2-2012 sobre vigilancia epidemiológica, la cual establece como debe operar el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), ya que es quien recolecta información relevante y necesaria sobre las condiciones de salud pública y sus determinantes.

Mientras tanto, en la Asamblea Mundial de 2015, se aprobó el Plan de Acción Mundial para luchar Contra la Resistencia a los Antimicrobianos,⁴⁷ en el que se incluyó la resistencia a los antibióticos. En él, se aborda el control, la distribución y el uso adecuado de antibióticos; el desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias para prevenir y controlar la resistencia a los antimicrobianos; promoción del acceso asequible a medicamentos antimicrobianos e instrumentos de diagnósticos existentes y nuevos. Por lo que, en 2018, México publicó la *Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos*,⁴⁸ cuyo propósito es que la población en general sume esfuerzos para combatir la RAM, desde diferentes áreas estratégicas, a través de cinco objetivos fundamentales que están en concordancia con los estipulados por la estrategia mundial de la OMS de 2016⁴⁹ (Tabla 2).

Recientemente, en 2020 la FAO designó en México al Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) como el centro de referencia para la RAM, dejando como responsable a la Unidad Integral de Servicios, Diagnóstico y

⁴⁵ DOF. ACUERDO por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos, 2010. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010#gsc.tab=0

⁴⁶ COFEPRIS. Lista de medicamentos clasificados en grupos terapéuticos para su venta y dispensación. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris>; https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/178695/LMR_2017-07_V001.pdf

⁴⁷ WHO. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Ginebra: World Health Organization.

⁴⁸ DOF (2018). *Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos* Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018

⁴⁹ Organización Mundial de la Salud (2016). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos: Informe de la Secretaría* (No. A69/24). Organización Mundial de la Salud.

Verificación del SENASICA,⁵⁰ acción que suma a la lucha y prevención de la RAM en México.

Tabla 2. Síntesis de la Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos

<i>Estrategia nacional de acción contra la resistencia a los antimicrobianos México, 2018</i>
<p>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</p> <p>Presenta a la resistencia microbiana como una amenaza pública mundial, poniendo en riesgo la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes y graves. Explica qué es y como se presenta la resistencia microbiana.</p>
<p>OBJETIVOS ESTRATÉGICOS</p> <ol style="list-style-type: none">1) Mejorar la concientización y la comprensión con respecto a la RAM, a través de la comunicación efectiva, la educación y la capacitación.2) Reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM a través de la vigilancia y la investigación tanto en salud humana como en salud animal (incluyendo vigilancia epidemiológica, sanitaria y del uso de antimicrobianos).3) Reducir la incidencia de las infecciones, a través de las medidas preventivas, de higiene y sanitarias, tanto en salud humana como en salud animal.4) Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos, tanto en salud humana como en salud animal, mediante el uso racional de los antimicrobianos.5) Desarrollo de la evaluación económica del problema en el país con el fin de asegurar una inversión sostenible para abordar y combatir la RAM, incluyendo el desarrollo de nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.
<p>COMPROMISOS PARA DAR CUMPLIMIENTO A LA ESTRATEGIA</p> <p>Menciona que con el fin de contar y dar cumplimiento a la Estrategia, México se compromete a establecer los mecanismos necesarios para poder reducir al máximo la RAM, de manera congruente con lo establecido a nivel nacional como internacional. Por lo que, ha estado trabajando con una visión multisectorial, bajo el enfoque "Una Salud".</p>

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos del 2018.

⁵⁰ FAO. Resistencia a los antimicrobianos. 2021. Disponible en: <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/news-and-events/news/news-details/en/c/1436874/>

6.3 Impacto de la resistencia bacteriana en los Objetivos de Desarrollo Sostenible

De acuerdo con el informe “*Infecciones resistentes: una amenaza a nuestro futuro económico*” del Grupo Banco Mundial.^{51,52} Las afectaciones provocadas por bacterianas resistentes a antibióticos también repercuten en la economía, los cuales pueden ser parecidos a los daños ocasionados por la recesión del 2008, causando una pérdida mayor al 5% del producto interno bruto en países en desarrollo, así como una caída anual de hasta el 7.5 % de la producción agrícola y ganadera a nivel mundial, lo que pone en riesgo la seguridad e inocuidad alimentaria.⁵³ Generando pérdidas económicas que superarían los 100 billones de dólares para el año 2050, si no se hace algo al respecto.

Lo anterior obedece a que, los antibióticos no solo se han usado para tratar, controlar y mitigar enfermedades infecciosas humanas, también se sabe que son usados en plantas y en animales para consumo humano como promotores del crecimiento.⁵⁴ Es por ello que, la resistencia que presentan las bacterias a los antibióticos es un problema complejo, multifactorial y multicausal, con serias repercusiones sobre la salud y el bienestar de la población humana, animal y ecosistémica, vulnerando la economía y comprometiendo los sistemas de producción alimentarios, principalmente los agrícolas, avícolas y ganaderos, lo que interfiere con el cumplimiento de algunos de los ODS, principalmente con el ODS 3: Salud y bienestar; ODS 2: Hambre cero; ODS 1: Fin a la pobreza; ODS 10: reducción de las desigualdades; ODS 6: Agua limpia y saneamiento; ODS 8: Trabajo decente y crecimiento económico; ODS 12: Consumo y producción sostenible; ODS15: vida de ecosistemas terrestres y el ODS 17: alianzas para lograr los objetivos (Figura 5).

En 2015, Van y col.,⁵⁵ realizaron un estudio donde analizan la ingesta global de antibióticos en la producción de animales para consumo humano. En dicho estudio destacan que en 2010 se administraban aproximadamente 63.151 toneladas de antibióticos y para el año 2030 habrá un incremento de hasta un 63%. De acuerdo con sus estadísticas, los países

⁵¹ World Bank Group. (2017). Drug-resistant infections: a threat to our economic future.

⁵² Jee, Y., Carlson, J., Rafai, E., Musonda, K., Huong, T. T. G., Daza, P., ... & Yoon, T. (2018). Antimicrobial resistance: a threat to global health. *The Lancet infectious diseases*, 18(9), 939-940.

⁵³ O'Neill, J. (2016). On behalf of the Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London: Review on Antimicrobial Resistance.

⁵⁴ Van den Bogaard, A. E., & Stobberingh, E. E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. *International journal of antimicrobial agents*, 14(4), 327-335.

⁵⁵ Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., ... & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649-5654.

con mayor consumo de antibióticos en la producción ganadera serán: China (30%), Estados Unidos (10%), Brasil (8%), India (4%) y México (2%). Este análisis resulta preocupante para México, ya que, al no existir legislación adecuada sobre el tema, nos predispone al incremento en el desarrollo y transmisión de resistencia a antibióticos a otros reservorios. Por tanto, se considera que el abuso en el uso y consumo de antibióticos impacta negativamente a los ODS.

Por otro lado, en las últimas décadas se han considerado a los antibióticos como contaminantes emergentes presentes en agua y suelo, que ocasionan un incremento en la presión de selección de los microorganismos y con ello, mutaciones genéticas que se suman a los mecanismos de resistencia contra los antimicrobianos. El agua residual proveniente de los hogares, las industrias y zonas urbanas lleva un gran contenido de materia orgánica, microorganismos y sustancias químicas, entre ellas, los medicamentos, que desembocan en otros afluentes, dando paso a la presión de selección microbiana y por ende a la adquisición o transmisión de genes de resistencia no solo a antibióticos, sino también a metales pesados.^{56,57} En épocas de lluvia, el agua residual que es transportada por los sistemas de alcantarillado, se desborda en las calles, generando brotes infecciosos causados por bacterias resistentes. En otros casos, las condiciones en las que operan las plantas de tratamiento de aguas residuales, condicionan la prevalencia de bacterias resistentes que son reincorporadas a los efluentes, lagos y ríos que se usan como bebederos para animales, riego de cultivos o parques. Este tipo de prácticas las bacterias resistentes se propagan a través de las cadenas tróficas y las actividades socioeconómicas. Por lo que, si el problema de la RAM no se aborda adecuadamente, los sistemas de producción agrícola y ganadera disminuirán, poniendo en riesgo la seguridad e inocuidad alimentaria a nivel global.^{58,59}

⁵⁶ Pal, C., Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., and Larsson, D. G. J. (2015). Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics* 16:964. doi: 10.1186/s12864-015-2153-5

⁵⁷ Singer, A. C., Shaw, H., Rhodes, V., & Hart, A. (2016). Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Frontiers in microbiology*, 7, 1728.

⁵⁸ Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., ... & Laxminarayan, R. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(7), 377-380.

⁵⁹ So, A. D., Shah, T. A., Roach, S., Chee, Y. L., & Nachman, K. E. (2015). An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 43(3_suppl), 38-45.

Figura 5. Objetivos del Desarrollo Sostenible que están comprometidos por la resistencia microbiana.



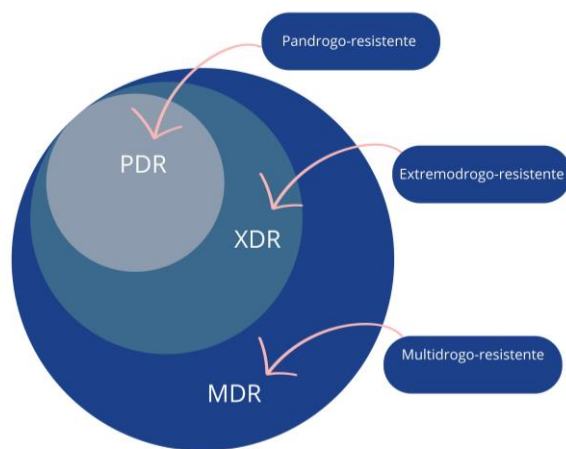
Fuente: Elaboración propia con información extraída de la Agenda 2030.

6.4 Aspectos básicos en la resistencia bacteriana

En los macroecosistemas se involucran todas las actividades humanas que se realizan diariamente, las cuales juega un rol importante sobre los microecosistemas a corto y mediano plazo. Por tanto, esto favorece el aumento en el desarrollo y diseminación de genes de resistencia. Lo que ocasiona que las enfermedades infecciosas causadas por bacterias resistentes se propaguen con mayor facilidad y el poco o nulo tratamiento que las mitigue está dejando a la población sin herramientas terapéuticas eficaces. Con la finalidad de definir y estandarizar los niveles de resistencia bacteriana de importancia clínica, en 2019 se llevó a

cabo el Consenso Latinoamericano clasificando en tres grupos los niveles de resistencia que poseen las bacterias (Figura 6): MDR (multidrogo-resistente) en este grupo se encuentran las bacterias que son resistentes a un antibiótico de al menos 3 familias; XDR (extremodrogo-resistente) es el grupo al que pertenecen las bacterias que son sensibles a uno o dos antibióticos y PDR (pandrogo-resistente) que es el grupo al que pertenecen las bacterias que son resistentes a todos los antibióticos existentes.^{60,61}

Figura 6. Clasificación de los niveles de resistencia bacteriana



Fuente: Elaboración propia con datos de Pearson (2019).

Desde el punto de vista farmacológico, la resistencia a un antibiótico se expresa cuando la concentración máxima de un antibiótico que es tolerada por el hospedador no impide el crecimiento bacteriano. Esto es debido a que las bacterias tienen diversas estrategias (mecanismos de resistencia) que evaden el efecto de los antibióticos.^{62,63}

Se puede clasificar la resistencia bacteriana en tres tipos: natural o intrínseca, por mutación y adquirida. La resistencia intrínseca, es propia de cada especie, familia o grupo bacteriano. La resistencia por mutaciones, se debe a factores externos (presión de selección),

⁶⁰ Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multiresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e65

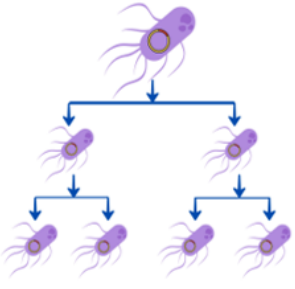
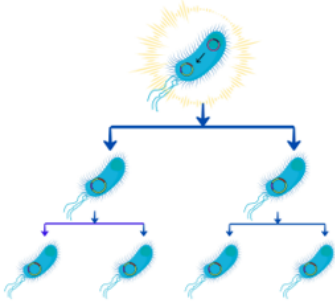
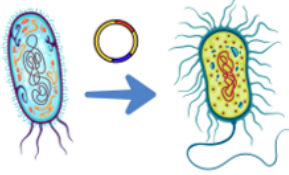
⁶¹ Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.

⁶² World Health Organization. (2022). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data.

⁶³ World Health Organization. (2022). Training on GLASS methodology for national surveillance of antimicrobial consumption.

y es variable. Por último, está la resistencia adquirida, que como su nombre lo indica, se debe a la adquisición de material genético a través de la transferencia horizontal de estructuras móviles como plásmidos, integrones y transposones (Figura 7). Estos dos últimos tipos de resistencia son las que tienen implicaciones epidemiológicas y están llevando al fracaso terapéutico.

Figura 7. Tipos de resistencia bacteriana

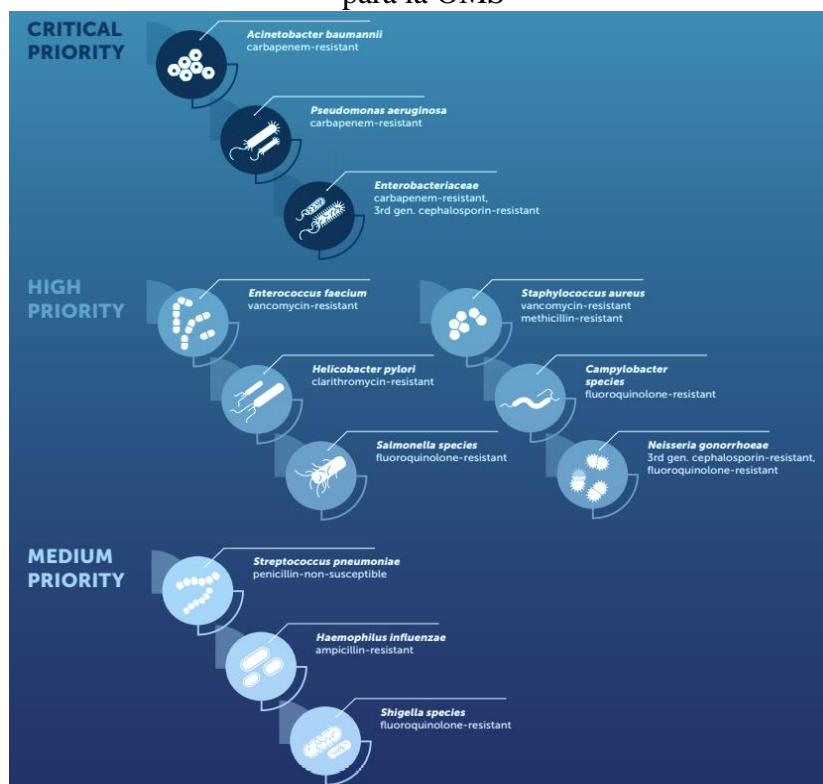
Resistencia bacteriana intrínseca	Resistencia bacteriana por mutación	Resistencia bacteriana adquirida
		
<p>Algunas bacterias poseen de forma natural o intrínseca genes de resistencia que son transmitidos de forma vertical.</p>	<p>La presión de selección en un determinado nicho ecológico influye para que ocurran mutaciones genéticas puntuales dentro de las bacterias, y con ello, la aparición de nuevos mecanismos de resistencia que posteriormente son transmitidos vertical y horizontalmente.</p>	<p>El intercambio de material genético de una bacteria a otra de la misma o diferente especie puede ocurrir mediante mecanismos de conjugación, transformación y transducción. Los bacteriofagos, el material genético libre y las estructuras móviles, interfieren para que esto ocurra de forma horizontal.</p>

Fuente: Elaboración propia.

Hasta este punto, se ha puesto en contexto que, la resistencia bacteriana a pesar de ser un fenómeno que ocurre en las bacterias, las actividades generadas por el crecimiento poblacional aceleran el proceso en el desarrollo y diseminación de bacterias resistentes. En este sentido, se ha observado que, las bacterias que ya son resistentes a los antibióticos, tienen mayor capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia. Es por ello que, la OMS dio a conocer una lista de bacterias clasificadas en tres grupos (Figura 8) de acuerdo a la prioridad en investigación y desarrollo de nuevos fármacos.⁷³

En la lista figuran las bacterias que conforman al grupo patógeno ESKAPE. En el grupo uno considerado de prioridad crítica, se encuentran *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*, las dos últimas como parte de la familia de las *Enterobacteriaceae*. En el grupo dos, considerado de prioridad elevada, se encuentran *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* en los dos primeros lugares. Por lo tanto, estos patógenos al representar una amenaza global para la salud humana, requieren especial atención por ser patógenos que aumentan la carga de enfermedades y la tasa de mortalidad debido al fracaso terapéutico.⁶⁴ Esta amenaza requiere una respuesta global, desde la vigilancia epidemiológica, mejoramiento de la atención al paciente, hasta adecuadas políticas públicas, prácticas administrativas y gobernanza.^{65,66}

Figura 8. Lista de bacterias prioritarias en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para la OMS



Fuente: Tomado de la Organización Mundial de la Salud (2017).

⁶⁴ De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., ... & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), 10-1128.

⁶⁵ World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021

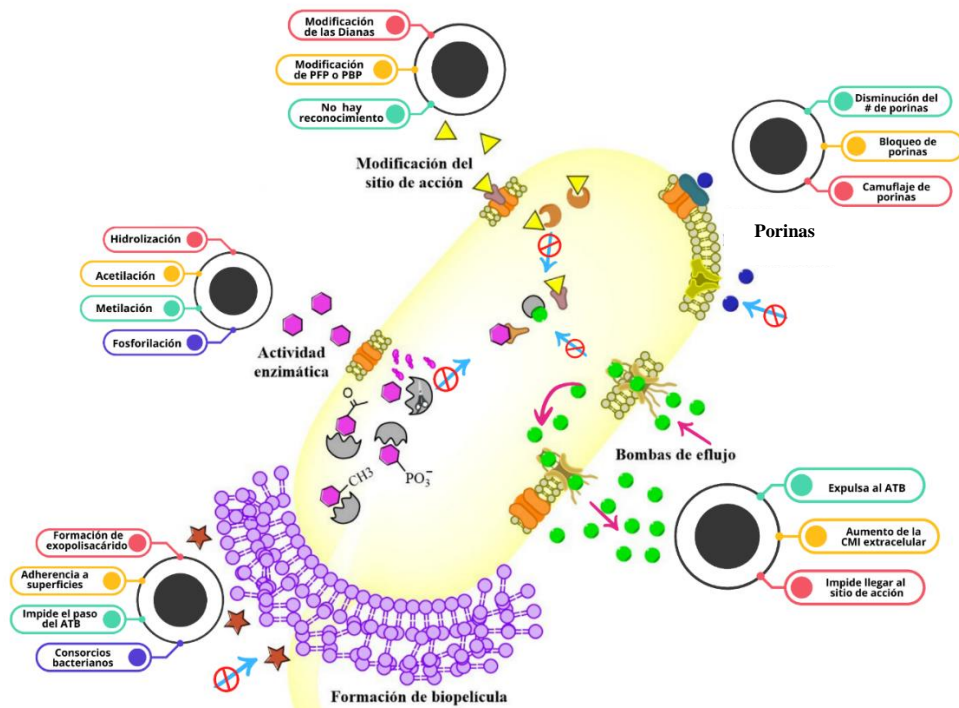
⁶⁶ Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022

6.4.1 Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia (Figura 9) se pueden agrupar en cuatro categorías:

- Actividad enzimática: en esta categoría se encuentran todos los mecanismos en los que las enzimas inactivan a los antibióticos, principalmente a través de hidrólisis, acetilaciones, metilaciones y fosforilaciones.
- Modificación del sitio de acción: en esta categoría se encuentran mecanismos como las alteraciones de las transpeptidasas o proteínas de unión a las penicilinas (PBP, por sus siglas en inglés Penicillin Binding Protein), cambios en los sitios blancos a través de genes que codifican dichas estructuras.
- Modificación en la permeabilidad de la membrana: en esta categoría se incluyen los siguientes mecanismos:
 - Alteraciones en las porinas
 - Alteraciones en las bombas de eflujo
- Formación de biopelícula

Figura 9. Mecanismos de resistencia bacteriana



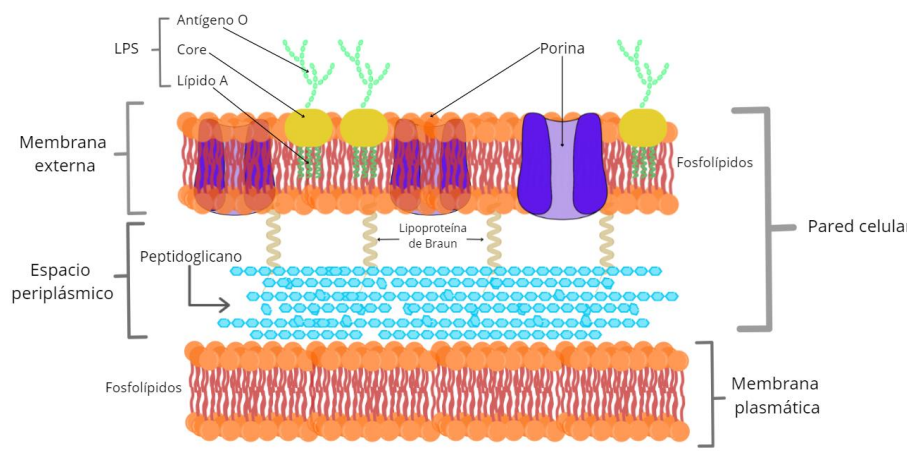
Fuente: Elaboración propia

Para poder describir los mecanismos de resistencia, es importante señalar la importancia de la estructura de la pared bacteriana entre Gram negativas (Figura 10) y Gram positivas (Figura 11), ya que esta cumple una función importante en los mecanismos de resistencia.

En las bacterias Gram negativas, después del citoplasma, se encuentra una membrana plasmática formada por una bicapa de fosfolípidos, seguida de una capa delgada de péptidoglicano o mureína y una membrana externa de naturaleza lipídica. La membrana externa y el péptidoglicano forman la pared celular. El espacio entre la membrana externa y la membrana plasmática, está el espacio periplásmico o periplasma. La membrana externa y la capa de péptidoglicano están unidas a través de la lipoproteína de Braun, lo que le da estabilidad a la célula. En la membrana externa se encuentran estructuras proteicas como las porinas y estructuras de lipopolisacáridos, llamados LPS.

Los LPS están conformados por tres estructuras: la primera que se ancla a la membrana externa llamada lípido A, formado por glucolípidos, compuesto por disacáridos a los que están enlazados 5 o 6 ácidos grasos de cadena larga y grupo fosfato, una parte central llamado CORE, formada por azúcares característicos (ácido cetodesoxioctanoico y una heptosa), y una cadena lateral o antígeno O (que es específica para cada bacteria), formada por cadenas hidrofílicas de carbohidratos. La función de los LPS es actuar como filtro para las moléculas externas, le da carga negativa a la bacteria y ayuda a atrapar cationes, también funcionan activando el sistema inmune y puede actuar como endotoxina si los LPS se desprenden de la membrana externa.

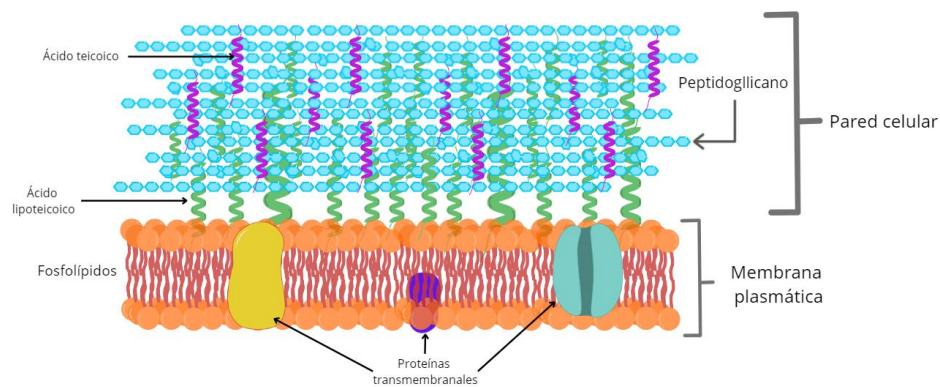
Figura 10. Estructura de la pared bacteriana en Gram negativas.



Fuente: Elaboración propia.

Las bacterias Gram positivas (Figura 10), al igual que las Gram negativas, poseen una membrana plasmática formada por una bicapa lipídica, en ella se encuentran proteínas integrales de membrana, proteínas asociadas a una monocapa y proteínas periféricas. Después sigue una capa gruesa de peptidoglicano. La función principal de la membrana es resistir la presión osmótica y está estabilizada por el ácido teicoico y el ácido lipoteicoico que se enlaza con la membrana plasmática, además de darle una carga negativa, atrayendo cationes que son útiles para las bacterias.⁶⁷

Figura 11. Estructura de la pared bacteriana en Gram positivas.



Fuente: Elaboración propia.

6.4.1.1 Actividad enzimática

La hidrólisis enzimática es el principal mecanismo de resistencia bacteriana, en el cual enzimas como las β -lactamasas inactivan a los antibióticos β -lactámicos, a través de la hidrólisis del anillo β -lactámico. Las enzimas acetiltransferasas, actúan transfiriendo un grupo acetilo al antibiótico para inactivar a aminoglucósidos y cloranfenicol. Mientras que, las esterasas hidrolizan al anillo de lactona de los macrólidos.⁶⁸

Hay un gran número de β -lactamasas, las cuales se han agrupado según a su estructura molecular o clasificación de Ambler,⁶⁹ en los grupos A, B, C, D (Figura 12). Las enzimas de

⁶⁷ Davida, E. G., Ehrin, J. A., & April, W. A. (2017). Principios de Farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento. Capítulo 35 Farmacología de las infecciones bacterianas y micobacterianas: síntesis de la pared bacteriana.

⁶⁸ Lippincott® Illustrated Reviews: Microbiología, 4e. Cynthia Nau Cornelissen, Marcia Metzgar Hobbs. Capítulo 7: Genética bacteriana; 59-68.

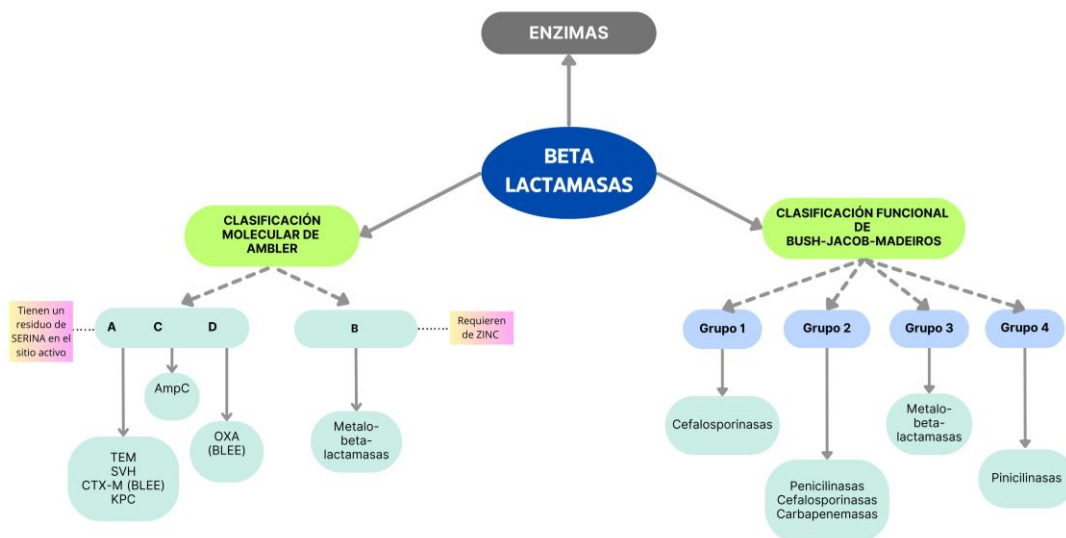
⁶⁹ Ambler, R. P. (1980). The structure of β -lactamasas. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321-331.

la clase A, B y D son codificadas en plásmidos, mientras que las de clase C, están generalmente codificadas en el cromosoma bacteriano y son de mayor peso molecular que las demás. Las enzimas de la clase B, requieren de zinc para realizar sus funciones y es por ello que se denominan metalo-beta-lactamasas y son las responsables de producir resistencia a los antibióticos carbapenémicos. Las enzimas de clase D, son un grupo reducido. Sin embargo, han ampliado su espectro de resistencia debido a mutaciones puntuales.

Existe otra clasificación de acuerdo a Bush, Jacob y Madeiros,⁷⁰ basada en las funciones a partir de la correlación de la clasificación de Ambler, en 1, 2, 3 y 4.

Las enzimas del grupo 1, corresponden a enzimas cefalosporinasas, las cuales no son inhibidas por ácido clavulánico ni por EDTA. Las enzimas del grupo 2, están constituidas por penicilinasas y cefalosporinasas que son inhibidas por el ácido clavulánico y coinciden con las del tipo A de Ambler. Las enzimas del grupo 3, son inhibidas por EDTA, pero no por el ácido clavulánico y se correlacionan con las metalo-beta-lactamasas del grupo B de Ambler. Las enzimas del grupo 4, incluyen las penicilinasas que no son inhibidas por el ácido clavulánico.

Figura 12. Clasificación de enzimas β-lactamasas



Fuente: Elaboración propia con información extraída de Ambler y Bush-Jacob-Madeiras.

⁷⁰ Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39(6), 1211-1233.

6.4.1.2 Modificación del sitio de acción

Las PBPs o proteínas de unión a la penicilina son proteínas necesarias para la formación de la pared bacteriana y cuando sufren alguna alteración, los β -lactámicos ya no se pueden unir a ellas, impidiendo la actividad del fármaco. Las alteraciones que sufren las PBPs son mutaciones, hiperexpresión y alteración en la afinidad.

Las PBS principales son denominadas I, II y III (debido a que son de mayor peso molecular), tienen en sus extremos las funciones transpeptidaciones y transglicosilaciones. Las transpeptidaciones son fundamentales para la síntesis de la pared bacteriana. De tal modo que, los β -lactámicos son los que inhiben la transpeptidación.

La información genética de las PBP se encuentra codificada en el material cromosómico y no plasmídico. Sin embargo, algunos elementos que regulan la expresión de esos genes sí pueden ser codificados en los plásmidos, ocasionando la expresión de una PBP distinta (alternativa) a la existente.⁷¹ Por tanto, es menos afín a los β -lactámicos.^{72,73}

Por otro lado, se han reportado genes mosaicos en PBP. Esto ocurre cuando se incorpora material genético fragmentado y la secuencia queda constituida en parte por la información preexistente y la nueva, tras una transformación y recombinación homóloga.

6.4.1.3 Modificaciones en la permeabilidad de la membrana

6.4.1.3.1 Alteración en las porinas

Las porinas son proteínas β -barril, que crean canales transmembranales en bacterias Gram negativas y, a diferencia de la mayoría de las proteínas que atraviesan la membrana, la porción que atraviesan está constituida por láminas β en lugar de α hélices. Las láminas β contienen una parte hidrófoba que está en contacto con el interior de la membrana y una parte hidrofílica que está dispuesta al exterior de la membrana. La función de las porinas es la comunicación entre el interior y el exterior de la permitiendo el flujo de moléculas con

⁷¹ Miyachiro, M. M., Contreras-Martel, C., & Dessen, A. (2019). Penicillin-binding proteins (PBPs) and bacterial cell wall elongation complexes. *Macromolecular Protein Complexes II: Structure and Function*, 273-289.

⁷² Straume, D., Piechowiak, K. W., Kjos, M., & Håvarstein, L. S. (2021). Class A PBPs: It is time to rethink traditional paradigms. *Molecular microbiology*, 116(1), 41-52.

⁷³ Pazos, M., & Vollmer, W. (2021). Regulation and function of class A Penicillin-binding proteins. *Current Opinion in Microbiology*, 60, 80-87.

un tamaño y carga apropiada, como nutrientes, antibióticos y material de desecho. Existe una gran variedad de porinas y su clasificación está en base a su función.

Las porinas se han descrito principalmente en bacterias Gram negativas como parte de su membrana. Sin embargo, algunas Gram positivas también las poseen.

6.4.1.3.2 Alteración de las bombas de eflujo

En la membrana bacteriana se encuentran proteínas transmembranales que actúan como bombas para expulsar activamente moléculas xenobióticas, entre ellas, antibióticos. Las bombas de eflujo pueden codificarse en el cromosoma o en plásmidos. Por lo que, se convierte en un mecanismo de resistencia poderoso, permitiendo que la bacteria se adapte a medios hostiles, ya que tienen alta especificidad de sustratos, lo que genera una reducción de la acumulación de antibiótico intracelular. Los sistemas especializados en la expulsión de antibióticos son diversos.^{74,75,76} Sin embargo, los más estudiados⁷⁷ (Figura 13) son: ABC: *ATP-Binding Cassette Transporters*; RND: *Resistance-Nodulation-Division*; MATE: *Multidrug and Toxic Compound Extrusion*; MFS: *Major Facilitator Superfamily*; SMR: *Small Multidrug Resistance*; PACE: *Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux* (por sus siglas en inglés).

Cada bomba de eflujo contiene tres componentes: el canal de la membrana externa, la lipoproteína periplásmica y el transportador de la membrana interna. La superfamilia de facilitadores principales (MFS), la familia de división celular de nodulación de resistencia (RND), la familia de resistencia pequeña a múltiples fármacos (SMR) y la familia de extrusión de compuestos tóxicos y de múltiples fármacos (MATE), están asociadas con la resistencia a los antimicrobianos. De estas diversas bombas, se han estudiado en detalle las familias de transportadores MFS y RND. A de ABC y la bomba de eflujo tipo RND no solo están relacionadas con la resistencia a los aminoglucósidos, sino que también están involucradas en la resistencia a muchos otros antibióticos, como la tigeciclina lactama, el cloranfenicol, la eritromicina y tetraciclina.

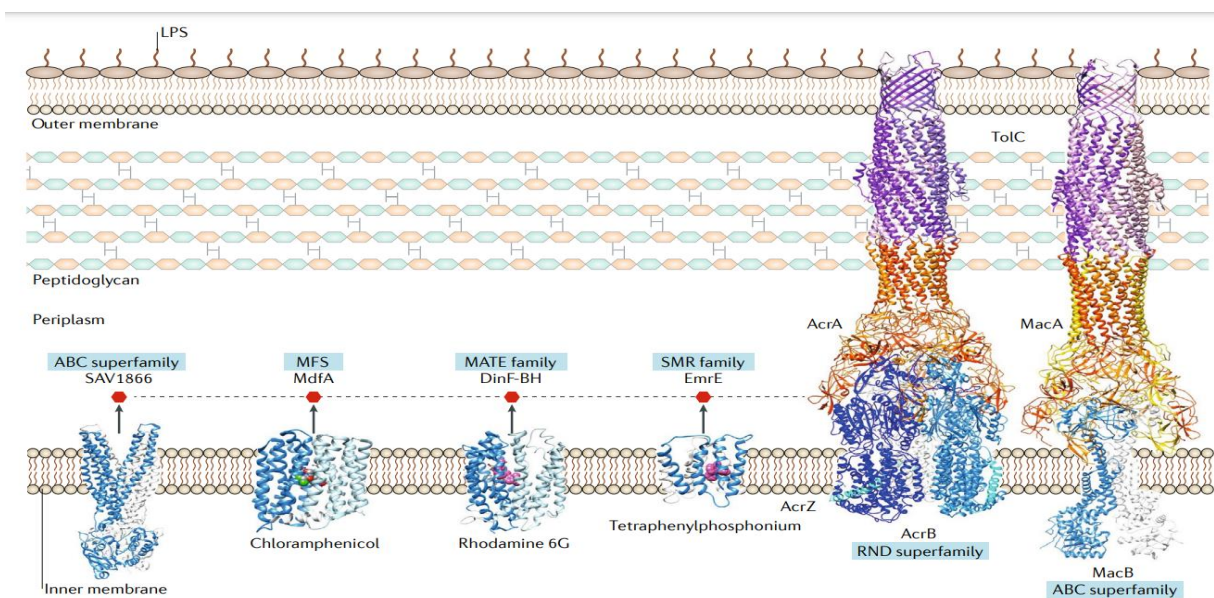
⁷⁴ Paulsen, I. T. (2003). Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution. *Current opinion in microbiology*, 6(5), 446-451.

⁷⁵ Nikaido, H., & Takatsuka, Y. (2009). Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1794(5), 769-781.

⁷⁶ Piddock, L. J. (2006). Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 4(8), 629-636.

⁷⁷ Du, D., Wang-Kan, X., Neuberger, A., Van Veen, H. W., Pos, K. M., Piddock, L. J., & Luisi, B. F. (2018). Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nature Reviews Microbiology*, 16(9), 523-539.

Figura 13. Clasificación de las bombas de eflujo.



Fuente: Tomado de Du et al (2018).

6.4.1.4 Formación de biopelícula

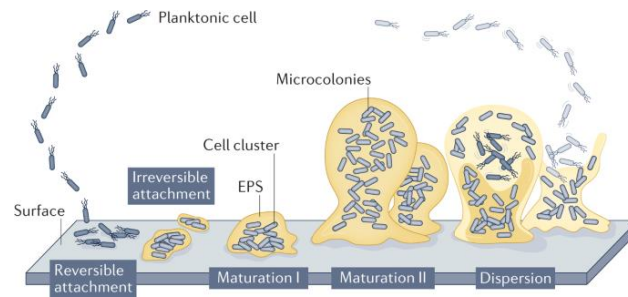
El biofilm o biopelícula, es una compleja comunidad de bacterias que están unidas por una matriz extracelular producida por las mismas bacterias y son consideradas como la forma predominante de la vida microbiana en un “entorno natural”.

Una biopelícula es una comunidad adaptativa, especializada y perfectamente organizada, desde un punto de vista “sostenible”. Es decir, la biopelícula tiene un ciclo de vida,⁷⁸ en el cual se forma, adapta, desarrolla y prolifera (Figura 14).

La matriz extracelular que conforma a la biopelícula es de naturaleza proteica (polisacáridos), ADN, ARN extracelular, lípidos y otras biomoléculas que en conjunto forman esta capa protectora y adhesiva, alrededor de la comunidad. Sin embargo, la composición varía según el tipo de microorganismo que la confiera y las condiciones ambientales.

⁷⁸ Sauer, K., Stoodley, P., Goeres, D. M., Hall-Stoodley, L., Burmølle, M., Stewart, P. S., & Bjarnsholt, T. (2022). The biofilm life cycle: Expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10), 608-620.

Figura 14. Ciclo de vida de la biopelícula



Fuente: Tomado de Sauer et al. (2022)

Las características de la biopelícula que influyen en la adaptación, supervivencia y proliferación se encuentran:

- Adhesión y estructura: una biopelícula puede existir sobre una gran variedad de superficies (bióticas o abióticas), y depende de las condiciones externas como nutrientes, oxígeno, pH, temperatura y tipo de superficie, lo que genera la adaptación, asegurando así su supervivencia.
- Nutrientes: dentro de la matriz, pueden entrar y recircular los nutrientes, propiciando el crecimiento de la comunidad. La recirculación de nutrientes es favorecida por enzimas, interacciones físicas y químicas entre la célula y la matriz.
- Intercambio de material genético: este tipo de comportamientos, favorece el intercambio horizontal de material genético entre diferentes microorganismos de la misma o diferente especie. Este intercambio permite la adquisición de nuevos rasgos que las hacen más tolerantes al estrés del ambiente.
- Robustez: las células que están más inmersas, son más tolerantes a las perturbaciones externas que las células planctónicas, debido a la naturaleza de la matriz de las especies bacterianas. De hecho, esta característica es el principal mecanismo de tolerancia a antibióticos, temperatura, pH, resistencia al estrés y evasión inmune.
- Trabajo colectivo: muchas comunidades se comunican entre sí a través de señalización (*quórum sensing*), lo que permite la regulación de respuestas en su entorno.

6.5 Patógenos del grupo ESKAPE

6.5.1 *Enterococcus faecium*

E. faecium es una bacteria Gram positiva, ubicua que comúnmente habita en el tracto intestinal de humanos y animales, pero también se ha localizado en alimentos de origen animal y vegetal, así como en diversos ambientes. Es por ello que, tiene un gran potencial de causar infecciones si se altera el equilibrio de la microbiota. Sin embargo, *E. faecium* se ha adaptado para colonizar y persistir en ambientes hospitalarios, permitiendo una fácil transmisión a través de múltiples rutas de contaminación cruzada, incluidos los dispositivos médicos invasivos y fómites. Por lo que, a nivel mundial se han asociado a brotes hospitalarios causantes de bacteremias, infecciones del tracto urinario y endocarditis, entre otras.⁷⁹ Los enterococos son intrínsecamente resistentes a muchos antimicrobianos y pueden llegar a adquirir fácilmente genes de resistencia por transferencia horizontal.⁸⁰ Se ha reportado resistencia de *E. faecium* a ampicilina, aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas, clindamicina, cefalosporinas y más recientemente a vancomicina.⁸¹ Por lo que, la creciente resistencia a un gran número de aminoglucósidos y glucopéptidos^{82,83,84} resulta de mayor relevancia, ya que, la última línea de defensa para *E. faecium*⁸⁵ está siendo ineficiente.

6.5.2 *Staphylococcus aureus*

S. aureus es un coco Gram positivo, que puede ser comensal como un patógeno oportunista letal, ubicuo y de importancia médica y veterinaria.^{86,87} Puede ocasionar desde infecciones leves en piel, tejidos blandos, endocarditis infecciosa, osteomielitis, bacteremias y neumonías

⁷⁹ van Hal, S. J., Willems, R. J., Gouliouris, T., Ballard, S. A., Coque, T. M., Hammerum, A. M., ... & Enterococcal Group Mette Pinholt Katherine Loens Basil B. Xavier Veerle Matheeußen Herman Goossens. (2021). The global dissemination of hospital clones of *Enterococcus faecium*. *Genome medicine*, 13, 1-12.

⁸⁰ Arredondo-Alonso, S., Top, J., McNally, A., Puranen, S., Pesonen, M., Pensar, J., ... & Schürch, A. C. (2020). Plasmids shaped the recent emergence of the major nosocomial pathogen *Enterococcus faecium*. *MBio*, 11(1), 10-1128.

⁸¹ Gorrie, C., Higgs, C., Carter, G., Stinear, T. P., & Howden, B. (2019). Genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microbial genomics*, 5(7).

⁸² Ayobami, O., Willrich, N., Reuss, A., Eckmanns, T., & Markwart, R. (2020). The ongoing challenge of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1180-1193.

⁸³ Lee, T., Pang, S., Abraham, S., & Coombs, G. W. (2019). Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. *Journal of global antimicrobial resistance*, 16, 36-47.

⁸⁴ Zhou X, Chlebowicz MA, Bathoorn E, Rosema S, Couto N, Lokate M, et al. Elucidating vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: the role of clonal spread and movement of mobile genetic elements. *J Antimicrob Chemother*.

⁸⁵ Zhou, X., Willems, R. J., Friedrich, A. W., Rossen, J. W., & Bathoorn, E. (2020). *Enterococcus faecium*: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9, 1-13.

⁸⁶ Haag, A. F., Fitzgerald, J. R., & Penadés, J. R. (2019). *Staphylococcus aureus* in Animals. *Microbiology spectrum*, 7(3), 10-1128.

⁸⁷ Park, S., & Ronholm, J. (2021). *Staphylococcus aureus* in agriculture: lessons in evolution from a multispecies pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 34(2), 10-1128.

letales. La mayoría son hemolíticos y poseen cápsula, razón por la cual permite resistir mayor tiempo en el medio ambiente y en las superficies. Adicionalmente, posee otras características que le han permitido evolucionar⁸⁸ y tener un arsenal amplio en cuanto a patogenicidad y factores de virulencia, incluidas toxinas, superantígenos, elementos de evasión inmunitaria del huésped y adhesinas.⁸⁹ Por lo que, es considerado como uno de los patógenos causantes de altos índices de mortalidad por infecciones nosocomiales y comunitarias.

Se ha reportado resistencia a meticilina, debido a la modificación de la PBP2⁹⁰ que se integró a un elemento cromosómico. Esto ha generado la creciente diseminación de cepas meticilinresistentes (MRSA), superando la tasa de mortalidad de otras enfermedades infecciosas.⁹¹ Recientemente, la resistencia a vancomicina es la nueva preocupación, ya que, se había considerado a este antibiótico como la última línea de defensa contra patógenos MDR.

6.5.3 *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae es un bacilo Gram negativo, productor de hiper mucoviscosidad, fimbrias, LPS y sideróforos (enterobactina, salmochellina, yersiniabactina y aerobactrina), contribuyen a la patogenicidad y virulencia.^{92,93,94} Por lo que, este patógeno es considerado como oportunista en pacientes hospitalizados. Clásicamente, se sabe que *K. pneumoniae* causa neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario y bacteremias en pacientes inmunocomprometidos. La resistencia de *K. pneumoniae* a β -lactámicos y carbapenémicos se relaciona con la producción de carbapenemasas (KPC), disminución de la expresión o pérdida de proteínas de la membrana externa y activación de bombas de eflujo.^{95,96}

⁸⁸ Matuszewska, M., Murray, G. G., Harrison, E. M., Holmes, M. A., & Weinert, L. A. (2020). The evolutionary genomics of host specificity in *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 28(6), 465-477.

⁸⁹ Cheung, G. Y., Bae, J. S., & Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 12(1), 547-569.

⁹⁰ Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 107.

⁹¹ Bai, A. D., Lo, C. K., Komorowski, A. S., Suresh, M., Guo, K., Garg, A., ... & Lee, T. C. (2022). *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(8), 1076-1084.

⁹² Yang, X., Dong, N., Chan, E. W. C., Zhang, R., & Chen, S. (2021). Carbapenem resistance-encoding and virulence-encoding conjugative plasmids in *Klebsiella pneumoniae*. *Trends in microbiology*, 29(1), 65-83.

⁹³ Zhu, J., Wang, T., Chen, L., & Du, H. (2021). Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in microbiology*, 12, 642484.

⁹⁴ Russo, T. A., & Marr, C. M. (2019). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical microbiology reviews*, 32(3), 10-1128.

⁹⁵ Lan, P., Jiang, Y., Zhou, J., & Yu, Y. (2021). A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 25, 26-34.

⁹⁶ Wyres, K. L., Lam, M. M., & Holt, K. E. (2020). Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Reviews Microbiology*, 18(6), 344-359.

6.5.4 *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii es un cocobacilo Gram negativo, de interés científico y clínico por su alto incremento en la resistencia a antibióticos debido a la adquisición de elementos móviles como transposones, plásmidos e integrones. *A. baumannii* es el patógeno más aislado en los hospitales y responsable de las infecciones en pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI)⁹⁷ con lesiones en piel, quemaduras, tejidos blandos, vías respiratorias, causante de meningitis, endocarditis, bacteremias, infecciones en tracto urinario y neumonías. Sin embargo, también se encuentra con frecuencia en agua y suelo. Los principales mecanismos de resistencia descritos para *A. baumannii* incluyen las bombas de eflujo,⁹⁸ mutaciones genéticas, formación de biopelícula⁹⁹. Aunado a esto, la expresión de adhesinas, pilis, sideróforos y factores de virulencia como secreción de endotoxinas, proteínas de membrana externa, polisacárido capsular, las glicoproteínas y el antígeno O de los LPS.¹⁰⁰ Por lo que, dentro de la terapia utilizada se han descrito múltiples resistencias a antibióticos,¹⁰¹ pero principalmente a β -lactámicos, carbapenémicos,¹⁰² y colistina.¹⁰³

6.5.5 *Pseudomona aeruginosa*

P. aeruginosa es un bacilo Gram negativo, responsable de numerosas enfermedades nosocomiales relacionadas con dispositivos médicos (catéter, endovasculares, ventilación mecánica), quemaduras y heridas graves, así como infecciones en procedimientos quirúrgicos.¹⁰⁴ Por lo que se le considera un patógeno oportunista y de preocupación clínica.

Uno de los principales mecanismos de resistencia descritos en *P. aeruginosa* son las modificaciones de la permeabilidad de la membrana, ya sea por alteración de las porinas, alteración de las bombas de eflujo o por elementos móviles que codifican la resistencia a los

⁹⁷ El-Kazzaz, W., Metwally, L., Yahia, R., Al-Harbi, N., El-Taher, A., & Hetta, H. F. (2020). Antibiogram, prevalence of OXA carbapenemase encoding genes, and RAPD-genotyping of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* incriminated in hidden community-acquired infections. *Antibiotics*, 9(9), 603.

⁹⁸ Abdi, S. N., Ghotaslou, R., Ganbarov, K., Mobed, A., Tanomand, A., Yousefi, M., ... & Kafil, H. S. (2020). *Acinetobacter baumannii* efflux pumps and antibiotic resistance. *Infection and drug resistance*, 423-434.

⁹⁹ Hetta, H. F., Al-Kadmy, I. M., Khazaal, S. S., Abbas, S., Suhail, A., El-Mokhtar, M. A., ... & Algammal, A. M. (2021). Antibiofilm and antivirulence potential of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scientific reports*, 11(1), 10751.

¹⁰⁰ Nguyen, M., & Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of applied microbiology*, 131(6), 2715-2738.

¹⁰¹ Bartal, C., Rolston, K. V., & Neshler, L. (2022). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: colonization, infection and current treatment options. *Infectious diseases and therapy*, 11(2), 683-694.

¹⁰² Hamidian, M., & Nigro, S. J. (2019). Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial genomics*, 5(10).

¹⁰³ Ibrahim, S., Al-Saryi, N., Al-Kadmy, I. M., & Aziz, S. N. (2021). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Molecular biology reports*, 48(10), 6987-6998.

¹⁰⁴ Welp, A. L., & Bomberger, J. M. (2020). Bacterial community interactions during chronic respiratory disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 213.

antibióticos.¹⁰⁵ Además de que poseen otros factores como exotoxinas, sideróforos, sistemas de secreción y alta capacidad de formación de biopelícula,¹⁰⁶ la convierten en una amenaza por la alta capacidad de adaptarse a cambios en el entorno.¹⁰⁷

6.5.6 *Enterobacter cloacae*

E. cloacae es un bastón Gram negativo, que se encuentra en la naturaleza asociada a plantas y forma parte de la microbiota del tracto gastrointestinal en humanos. Se ha relacionado con infecciones intrahospitalarias del tracto urinario, neumonías, de tejidos blandos, meningitis, sepsis y bacteremias en UCI. Se han reportado resistencia de *E. cloacae* ya sea de forma intrínseca, por mutaciones puntuales o como consecuencia del intercambio de material genético,¹⁰⁸ a numerosos antibióticos como β -lactámicos, cefalosporinas, monobactámicos, aminoglucósidos y carbapenémicos, a través de la producción de carbapenemasas, bombas de eflujo, disminución de porinas, modificación del Lípido A.^{109,110} Aunado a esto, contienen una variedad de factores de virulencia como sistemas de secreción, sideróforos, proteínas de membrana externa y sistemas de respuesta al estrés.¹¹¹ Lo que, dificulta su tratamiento.

¹⁰⁵ Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. *The Journal of infectious diseases*, 197(8), 1079-1081.

¹⁰⁶ Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: an update. *Drugs*, 81(18), 2117-2131.

¹⁰⁷ Jurado-Martín, I., Sainz-Mejías, M., & McClean, S. (2021). Pseudomonas aeruginosa: An audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3128.

¹⁰⁸ Annavajhala, M. K., Gomez-Simmonds, A., & Uhlemann, A. C. (2019). Multidrug-resistant Enterobacter cloacae complex emerging as a global, diversifying threat. *Frontiers in microbiology*, 10, 44.

¹⁰⁹ Liu, S., Fang, R., Zhang, Y., Chen, L., Huang, N., Yu, K., ... & Zhou, T. (2021). Characterization of resistance mechanisms of Enterobacter cloacae Complex co-resistant to carbapenem and colistin. *BMC microbiology*, 21(1), 1-10.

¹¹⁰ Mustafa, A., Ibrahim, M., Rasheed, M. A., Kanwal, S., Hussain, A., Sami, A., ... & Bo, Z. (2020). Genome-wide Analysis of Four Enterobacter cloacae complex type strains: Insights into Virulence and Niche Adaptation. *Scientific reports*, 10(1), 8150.

¹¹¹ Bolourchi, N., Giske, C. G., Nematzadeh, S., Mirzaie, A., Abhari, S. S., Solgi, H., & Badmasti, F. (2022). Comparative resistome and virulome analysis of clinical NDM-1-producing carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 28, 254-263.

VII. Diseño experimental

7.1 Zona de estudio

7.1.1 Descriptivo de los determinantes sociales y ambientales de la salud de la ciudad de Puebla

La información que a continuación se menciona se obtuvo del Comité Estatal de Información Estadística y Geográfica del Estado de Puebla (CEiGEP).¹¹²

De acuerdo con el CEiGEP, en el municipio de Puebla hay una población de 1,692,181 habitantes, con una tasa de crecimiento del 1.3% promedio anual (considerando 2010-2020). La distribución urbana es de 1,641,278 habitantes y de 50,903 habitantes rurales. Del total de la población, el 47.84% son hombres y 52.26% son mujeres.

Aproximadamente 44,966 personas están alfabetizadas, de los cuales el 67% son mujeres y el 33% son hombres.

De acuerdo al rango de edad, la tasa de alfabetización entre 15 a 29 años es del 99%, de 30 a 59 años es del 97.9% y de 60 años y más es del 91.7%. mientras que, un 2.4% de la población total son analfabetas.

El 2.7% de la población habla una lengua indígena, siendo el náhuatl la lengua más hablada.

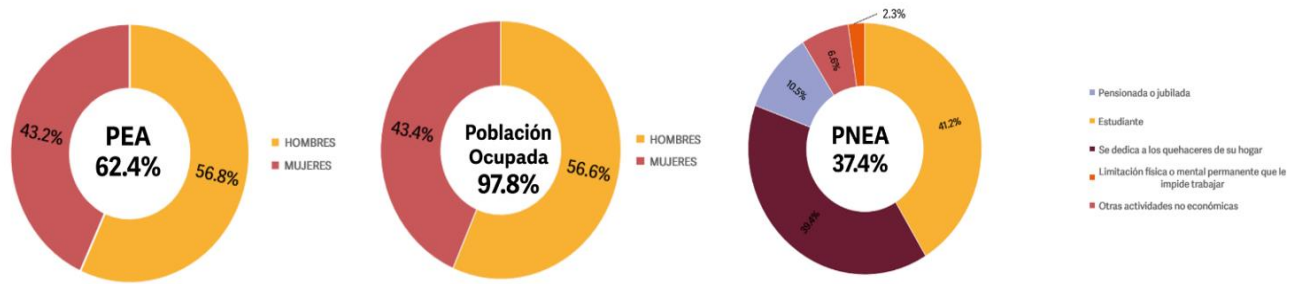
En la Figura 15 se muestra que, del total de la población, el 62.4% son económicamente activos y el 97.8% es población ocupada. En ambos casos, las mujeres ocupan mayor porcentaje por arriba del 56.5% en promedio. Mientras que, la población no económicamente activa es de 37.4%, de los cuales, aquellos dedicados a los quehaceres del hogar ocupan el mayor porcentaje.

La producción agrícola total asciende a 19,499 toneladas. Se producen al menos 14,855 toneladas de maíz, 2,257 toneladas de alfalfa verde y 1,677 toneladas de maíz forrajero en verde.

En cuanto a la producción pecuaria total se registraron 8,378 toneladas/litros. De los cuales, 1,876 toneladas fueron de la producción de carne en canal (bovino, porcino, ovino, caprino y aves) y 6,502 toneladas correspondieron a otros productos como leche, huevo, lana, miel y cera.

¹¹² CEiGEP 2020. Datos disponibles en: <https://ceigep.puebla.gob.mx/>

Figura 15. Distribución laboral en Puebla



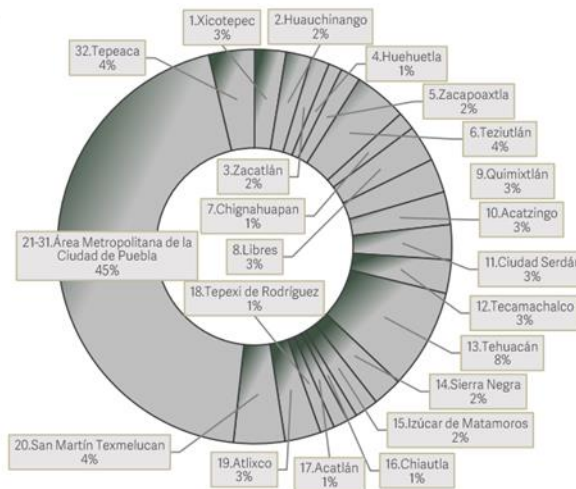
Fuente: Tomado de CEiGEP 2020

Los servicios registrados con los que disponen las viviendas en Puebla son: agua entubada dentro de la vivienda (83.8%), drenaje (98.9%), energía eléctrica (99.6%) y servicio sanitario (99.3%).

Para el caso de la disponibilidad de agua de la red pública, existen 8 plantas de tratamiento de agua residuales, de las cuales solo 6 están en operación. Mientras que, hay 5 plantas potabilizadoras de agua que se encuentran en operación.

En cuanto a los servicios sobre medio ambiente, 1,692,181 habitantes tienen acceso al servicio de recolección de basura. Con una generación de 1.1630 kg/día de Residuos Sólidos Urbanos (RSU) per cápita. Recolectándose 1,969.98 toneladas diarias de RSU. Por otro lado, se reportó que ingresaron al relleno sanitario de Chiltepeque un total de 501,864.71 toneladas de RUS, de los cuales el 8.18% proviene de la industria y comercios. En la Figura 16 se observa la distribución en cuanto a la generación de RUS por municipio, lo que deja ver que el área metropolitana de Puebla es quien genera casi el 50% de RUS.

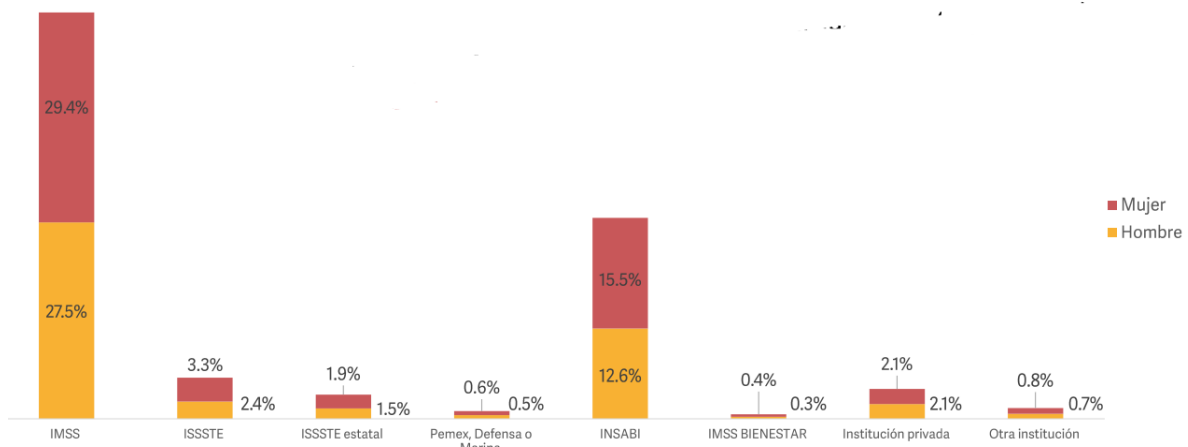
Figura 16. Generación de Residuos Sólidos Urbanos en Puebla



Fuente: Toma del Programa Estatal para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos Sólidos Urbanos y de Manejo Especial del Estado de Puebla

En cuanto a la salud, hay aproximadamente 1,669.708 personas afiliadas a un servicio de salud, y las instituciones más representativas que brindan este servicio se muestra en la Figura 17.

Figura 17. Servicios de salud a los que está afiliada la población en Puebla



Fuente: Tomado de CEiGEP 2020.

7.2 Caracterización y análisis de cepas clínicas del grupo patógeno ESKAPE

7.2.1 Identificación de cepas

Los aislamientos clínicos patógenos del grupo ESKAPE se identificaron a través del equipo VETEK-2.

7.2.2 Determinación del perfil de la susceptibilidad a antibióticos.

Para la selección de antibióticos, se consultó el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (2018),¹¹³ que ahora forma parte del llamado Compendio Nacional de Insumos para la Salud (2023),¹¹⁴ con la finalidad de utilizar antibióticos que están autorizados en México para su prescripción.

La determinación de la susceptibilidad a 10 antibióticos, se llevó a cabo por el método de Kirby-Bauer¹¹⁵ por difusión en disco en placas de agar Mueller Hinton, bajo condiciones de incubación de 37°C por 24 h. Se utilizaron discos con los siguientes antibióticos: cloranfenicol (CL) 30µg, nitrofurantoína (NF) 300µg, cefalotina (CF) 30µg, cefotaxima (CFX) 30µg, ampicilina (AM) 10µg, netilmicina (NET) 30µg, Sulfametoxazol/trimetoprim (SXT) 25µg, gentamicina (GE) 10µg, dicloxacilina (DC) 1µg, amikacina (AK) 20µg. Se consultaron los estándares indicados en el CLSI y EUCAST para la determinación de sensible (S), intermedio (I) y resistente (R).

7.2.3 Determinación de la formación de biopelícula

Las cepas de interés del grupo patógeno ESKAPE se cultivaron en medio LB a 37°C por 24 hr. Se ajustó el inóculo de las cepas utilizando un espectrofotómetro para un volumen final de 1000 µl en cada pozo. De acuerdo a la metodología descrita por Alcántar,¹¹⁶ se realizaron los ensayos en placas con 24 pocillos, evaluando los medios líquidos NYG (0.5% de peptona,

¹¹³ DOF. (2018). Cuadro básico y catálogo de medicamentos. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5544613&fecha=23/11/2018#gsc.tab=0

¹¹⁴ ACUERDO por el que el Consejo de Salubridad General emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud 2023. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/compendio_nacional/ProntuarioCNIS2023VF26052023V.pdf

¹¹⁵ Bernal, M., & Guzmán, M. (1984). El antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-Bauer. *Biomédica*, 4(3-4), 112-121.

¹¹⁶ Alcántar-Curiel, M. D., Ledezma-Escalante, C. A., Jarillo-Quijada, M. D., Gayosso-Vázquez, C., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., ... & Girón, J. A. (2018). Association of antibiotic resistance, cell adherence, and biofilm production with the endemicity of nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. *BioMed research international*, 2018.

0.3% extracto de levadura, 2% glicerol) y DMEM (alto en glucosa), bajo condiciones de 37°C y 24 h de incubación. El ensayo se realizó por triplicado para cada muestra.

Después de la incubación, los pocillos se lavaron suavemente dos veces con solución de PBS (1x), se adicionaron 500µl de formalina al 2% y se dejó incubar por 20 min a temperatura ambiente. Se realizaron lavados con agua tridestilada estéril. Posteriormente, para observar la adherencia bacteriana, se añadió cristal violeta al 5% por 20 min. Se retiró el cristal violeta y el exceso se lavó tres veces con agua destilada estéril. Después del secado, se añadió etanol al 95% por 10 min y se midió la densidad óptica (DO) a 600 nm. Se determinaron los valores promedio de DO para todos los aislados analizados y los controles negativos. El valor de corte se definió como el valor de la media de la DO del control negativo más 3 veces la desviación estándar de las lecturas del control negativo. Los aislados se consideraron productores de biopelículas débiles (D) si tenían valores de la media de las DO \leq dos veces el valor de corte, se consideraron productores de biopelículas moderados (M) si la DO \leq cuatro veces el valor de corte y se consideraron productores de biopelículas fuertes (F) si la DO \geq cuatro veces el valor de corte.

7.2.4 Espectrometría

Se utilizó un nano fotómetro IMPLEN P-300 con celdas de 1cm³ a una longitud de onda de 600 nm para las lecturas del ensayo de formación de biopelícula.

7.2.5 Extracción de ADN total

Se procedió la extracción de ADN de las muestras de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae* con el kit Quick-DNA Miniprep Kit de Zymo Research. Mientras que, las muestras de *Pseudomona aeruginosa* se sometieron a baño María por 10 min, se centrifugaron a 12000 rpm por 15 min y se retiró el sobrenadante, el pellet se suspendió con agua grado biología molecular.

7.2.6 Análisis por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa

Para la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR),¹¹⁷ se utilizaron las siguientes cepas como controles positivos: *Staphylococcus aureus* ATCC-29213 y ATCC-25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-13883, *Acinetobacter baumannii* ATCC-19606, *Pseudomona aeruginosa* ATCC-27853 y *Enterobacter cloacae* ATCC-13047. El empleo de cebadores específicos (Tabla 3), permitió la amplificación de los genes de interés. Cada tubo de reacción con volumen final 15µl contenía una mezcla de agua libre de nucleasas, Oligo F, Oligo R, ADN y DreamTaq Green PCR Master Mix (2x). La reacción de control negativo se preparó en ausencia de ADN. Se utilizó el programa SnapGene para el diseño de cebadores específicos, los cuales se sintetizaron por la empresa T4Oligo.

Tabla 3. Oligonucleótidos utilizados para la identificación de genes de resistencia a antibióticos en el grupo ESKAPE.

Gen	Forward (5´- 3´)	Reverse (5´- 3´)	Tm (°C)	Tamaño (pb)
AmpC-1	ATGAAAAAATCCCTAAGCTGC	TGTAGCGCGTCGAGGATAC	59	1139
AmpC-2	AAAAACAAAACGTTAAACCGCA	GCGCAGCGCCTGTGCAAT	59	1293
FosA-1	GCTGCAATCTCTCAACCACC	TGAGGTAAACACCATGCCCCG	62	412
Oxa133-1	AACATTAAGCACTCTTACTTAT	TAAAATACCTAATTGTTCTAAGC	58	819
AmpC-3	CGATTTAAAAAATTTCTTGCTAC	CTTTATTGCATTTCAGCACAGCA	62	1143
FosB-2	CGAAGGAAACTGTTGAGTGG	CGCGTTTGGTTTTGCTCCAT	60	450
FosA-2	TGCTGAGTGGACTGAATCACC	ACACCATCCCCTTATACGGC	63	405
BlaSHV-1	TGAAGGAAAAAAGAGGAATTGTG	GCGTTGCCAGTGCTCGATC	62	962
AmpC-4	CGCGATAACCAGATTCCCC	CGCTTCAGCGGCACCTTG	59	1187
Neo	CATGATGCAGCCACCTCC	GAAGAACTCGTCCAATAGCCT	58	801
FosA-3	CTCACCGGTCTCAATCACCT	AGGCGATGGCCGTCCGGG	63	323
Van-W	CGCAAACCCCTATCGCTCT	GGACAGGCGGGCCTCTTC	61	810
Oxa133-2	CGCCCTCTCCTCTTGAG	GGGCAGTATCCCGAGAGC	59	783
Mec-A	AGAATAGAACGAGTAGATGATA	TTCAGTTGCTCTGGAAAATA	57	714
FosB-1	TAATCATATATGCTTTTCAGTCAG	TGTAATAATGTCATATGTGGTTTAG	62	401
Van-A	ATGACGTATCGTAAAATCTG	TACGATCAAGCGGTCAATCAATC	65	1029

¹¹⁷ Mullis, K. B. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American*, 262(4), 56-65.

AphA	ATGGCTAAAATGAGAATATCA	CTAAAACAATTCATCCAGTAA	54	795
AcaA-AphD	ATGTATGATGAGTTATATACTG	TCAATCTTATAAGTCCTTTTA	54	1209

La PCR se realizó en un termociclador de la siguiente manera: desnaturalización inicial a 95°C durante 1 minuto; 30 ciclos para desnaturalización a 95°C durante 30 segundos, alineamiento por 1 minuto (de 55°C a 63°C, según el caso como se muestra en la tabla 8), y 72 °C de extensión durante 1 minuto, seguido de un clico de extensión final a 72 °C durante 10 min.

7.2.7 Electroforesis

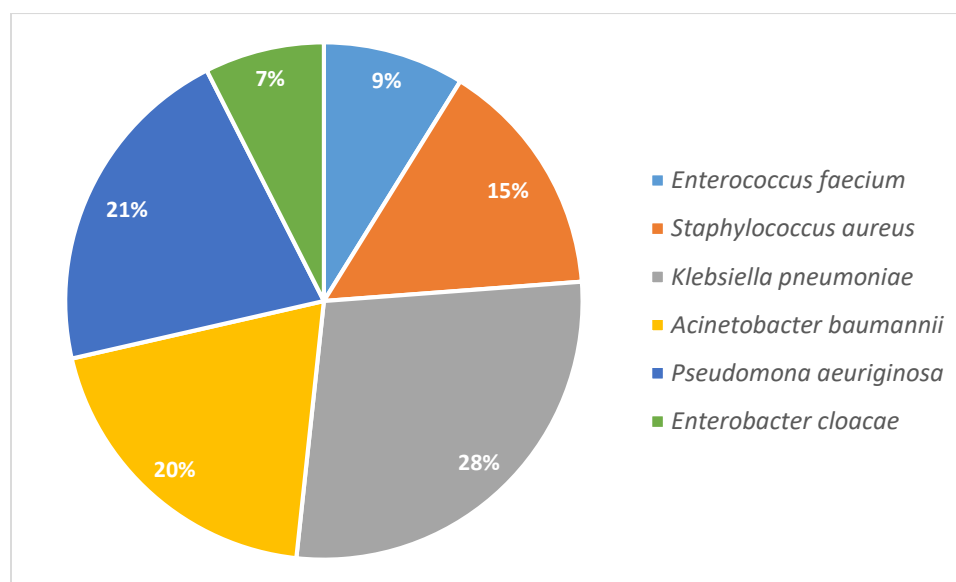
Después de la extracción de ADN, se cargaron las muestras en geles de agarosa al 1%. Para teñir el gel se utilizó bromuro de etidio (BrEt) al 0.5 µg/ml y se observó en un transiluminador ultravioleta.

Posterior a las PCR, se cargaron las muestras en geles de agarosa al 1% para amplicones con tamaño mayor de 900 pb y para amplicones menores de 899 pb se prepararon geles de agarosa al 1.5%. Las condiciones de la electroforesis fueron: 85 V, 300 A, de 1.15 h a 1.45 h. Se tiñó el gel bajo las mismas condiciones descritas anteriormente. Las bandas se observaron en un transiluminador ultravioleta. Se utilizó un marcador de peso molecular (MPM) de 1kb.

VIII. Resultados y discusión

8.1 Análisis microbiológico

Los aislados bacterianos que se utilizaron en la presente investigación se obtuvieron de dos hospitales públicos ubicados al norte y sur de la ciudad de Puebla durante agosto 2021 a diciembre de 2022. En total se recuperaron 294 aislados patógenos del grupo ESKAPE. De los cuales, 82 correspondieron a *K. pneumoniae*, 62 a *P. aeruginosa*, 58 a *A. baumannii*, 44 a *S. aureus*, 26 a *E. faecium* y 22 a *E. cloacae*. Los porcentajes correspondientes se muestran en la gráfica 1. Es evidente que, se aisló en mayor proporción a *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

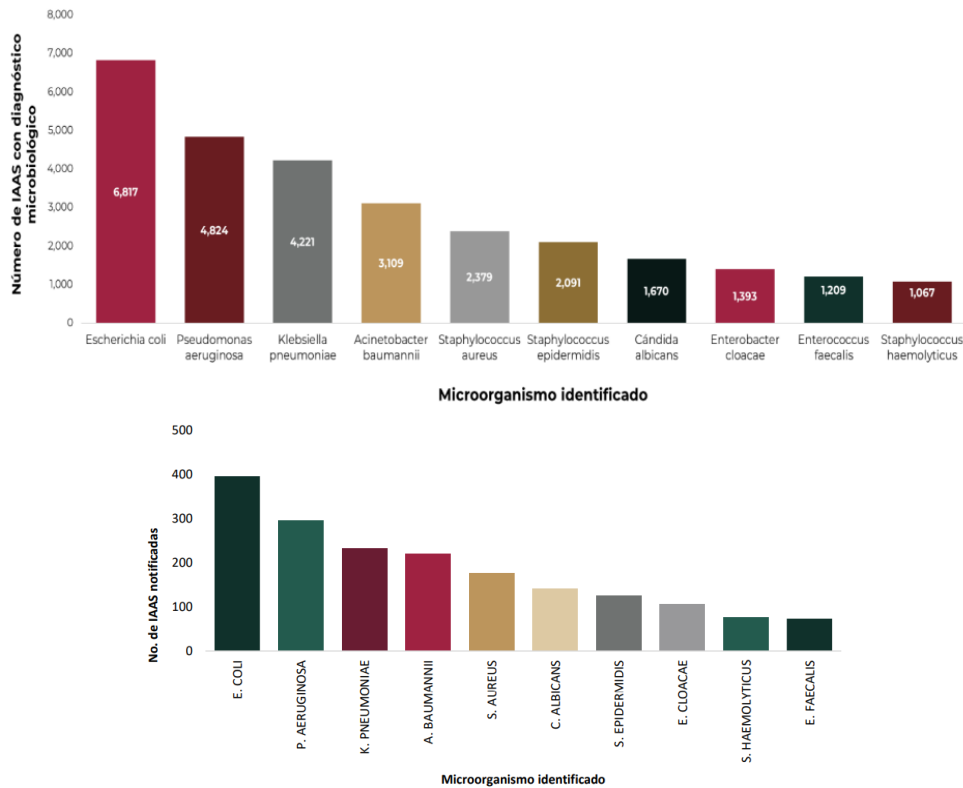


Gráfica 1. Porcentaje de aislamientos recuperados del grupo patógeno ESKAPE.

Al comparar nuestros resultados con los datos de la plataforma RHoVE obtenidos durante el año 2022 y principios del 2023 (Figura 18), se observa que, dentro de los microorganismos causantes de las IAAS en México, todos los microorganismos pertenecientes al grupo ESKAPE se encuentran presentes. De los cuales, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ocupan los primeros lugares, seguidos de *A. baumannii* y *S. aureus*. Mientras que, en total de los dos hospitales públicos de la capital de Puebla se observó que *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* son los que se aislaron más en casos de hospitalización, seguidos de *A. baumannii* y *S. aureus*.

Sería interesante analizar con más detalle esta información, considerando todos los datos clínicos. Por lo que, es importante que se dé continuidad con la vigilancia epidemiológica.

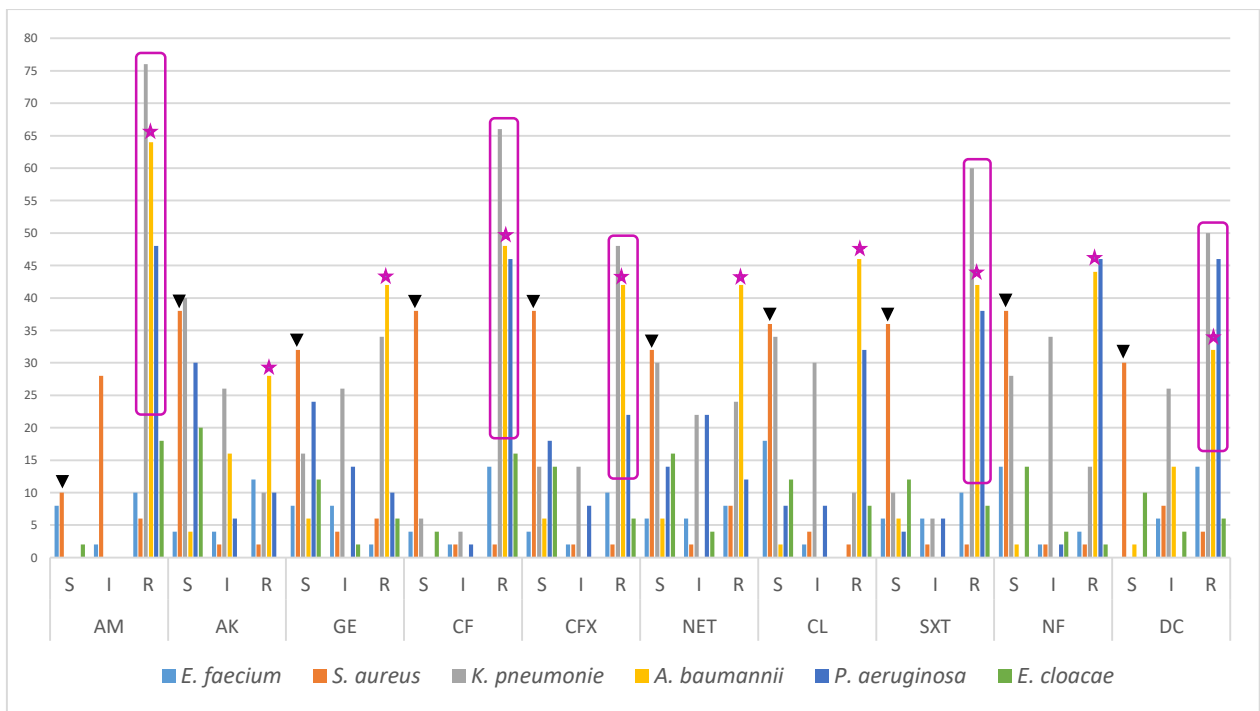
Figura 18. Microorganismos causantes de las IAAS en México.



8.1.1 Perfil de susceptibilidad a antibióticos

La susceptibilidad de los aislados patógenos del grupo ESKAPE se realizó frente antibióticos pertenecientes a las familias de β -lactámicos (AM y DC), aminoglucósidos (AK, GE y NET), cefalosporinas (CF y CXF), anfenicoles (CL), sulfas (SXT) y nitrofuranos (NF). Cabe señalar que, se cotejaron los antibióticos utilizados en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, los cuales se encuentran vigentes, excepto netilmicina (NET), que no figura en la lista. Sin embargo, se consideró para el presente estudio como referencia en el comportamiento de la susceptibilidad de resistencia a este antibiótico.

Los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos se muestran en la Gráfica 2, en la cual se puede observar para cada antibiótico la proporción de muestras clínicas que son resistentes (R), sensibles (S) o con sensibilidad intermedia (I). Siendo los aislados de *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* los que mostraron mayor resistencia a los antibióticos β -lactámicos, cefalosporinas y a trimetoprim/sulfametoxazol. Sin embargo, los aislados de *A. baumannii* fueron los que presentaron mayor resistencia a todos los antibióticos utilizados. Mientras que, los aislados de *S. aureus* mostraron mayor susceptibilidad a todos los antibióticos, excepto para AM. En este caso, fue el único antibiótico al que mostraron mayor susceptibilidad intermedia.



Gráfica 2. Perfil de resistencia a antibióticos del grupo patógeno ESKAPE.

En cuanto a la susceptibilidad que mostraron los aislados patógenos del grupo ESKAPE a los β -lactámicos (Gráfica 3), se observa que los aislados de *E. faecium* son mayormente sensibles a ampicilina y cero sensibles a dicloxacilina. Por el contrario, presentaron resistencia a dicloxacilina en igual o menor proporción que a la sensibilidad intermedia.

Para el caso de *S. aureus*, los aislados presentaron poca resistencia a ambos β -lactámicos, mientras que, en su mayoría fueron bastante sensibles a los dos, pero en mayor proporción mostraron sensibilidad intermedia a ampicilina.

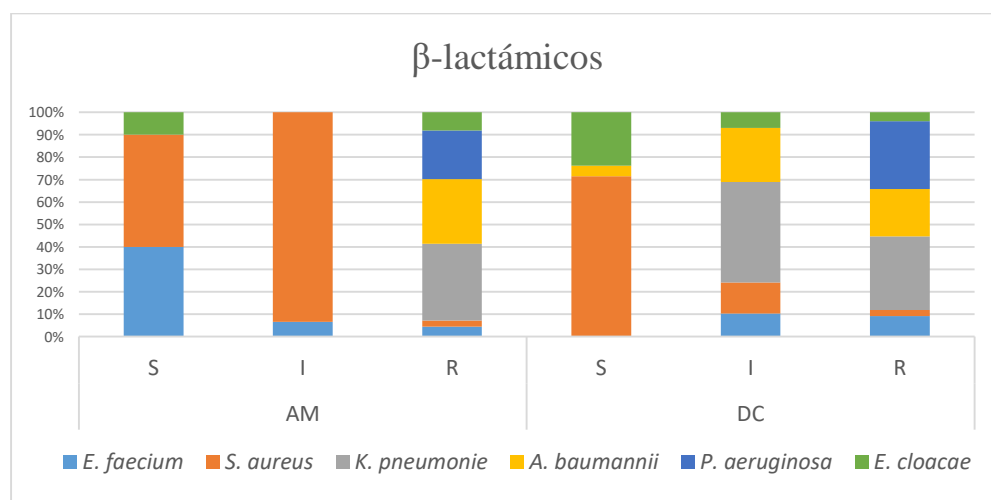
Los aislados de *K. pneumoniae*, mostraron resistencia a ambos β -lactámicos y poco más de la mitad de los aislados mostraron sensibilidad intermedia a dicloxacilina.

En el caso de los aislados de *A. baumannii*, presentaron completa resistencia a ampicilina, mientras que, algunos aislados fueron sensibles a dicloxacilina, aunque mayormente presentaron sensibilidad intermedia a dicloxacilina.

Los aislados de *P. aeruginosa*, mostraron completa resistencia a los dos β -lactámicos.

Mientras que, los aislados de *E. cloacae*, mostraron sensibilidad a los dos β -lactámico, pero en mayor proporción a dicloxacilina. A pesar de que también fueron resistentes a ambos β -lactámicos.

La resistencia que presentan a los β -lactámicos, se deba posiblemente a la presencia de proteínas ligadas a las PBPs,¹¹⁸ producción de enzimas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), ya sea acetilándolos, hidrolizándolos o fosforilándolos.¹¹⁹ Entre las que se encuentran las de tipo AmpC, TEM, OXA, SHV, CTX, PSE, ST, KPC, IMP, VIM, NDM.¹²⁰



Gráfica 3. Perfil de susceptibilidad a β -lactámicos

¹¹⁸ García, A., Martínez, C., Juárez, R. I., Téllez, R., Paredes, M. A., Herrera, M. D. R., & Giono, S. (2019). Resistencia a la metilicina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa en México. *Biomédica*, 39(3), 513-523.

¹¹⁹ Farías, R. C. B., Ponce, L. J. P., Vega, G. C., Pérez, M. P., del Castillo, J. E. B., & Pérez, Y. D. (2018). *Acinetobacter baumannii* multiresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur*, 16(2), 322-334.

¹²⁰ Lepe, J. A., & Martínez-Martínez, L. (2022). Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Medicina Intensiva*, 46(7), 392-402.

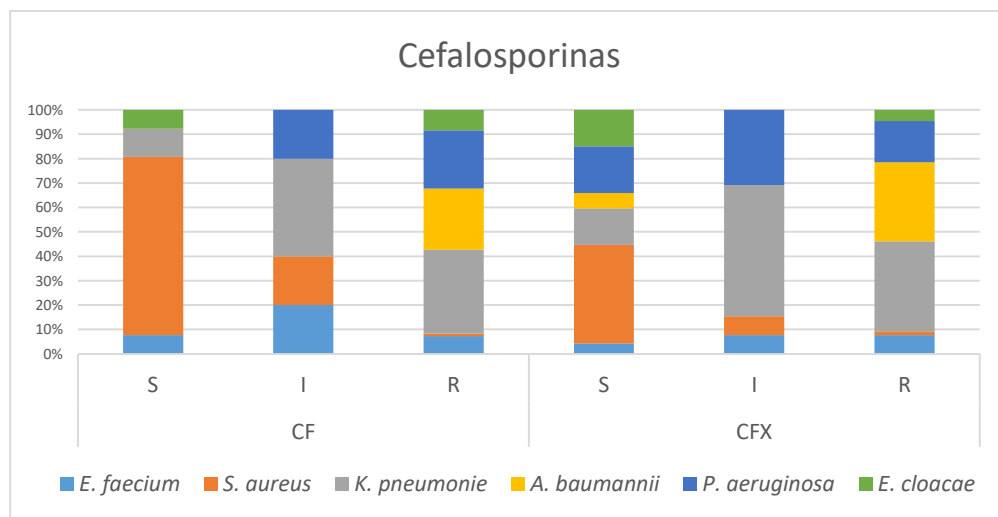
La susceptibilidad a las Cefalosporinas se muestra en la Gráfica 4, en la cual se puede observar que, los aislados de *E. faecium* mostraron resistencia a ambos antibióticos, mientras que, es mayor el porcentaje que evidenciaron sensibilidad intermedia a cefalotina.

En cuanto a los aislados de *S. aureus*, presentaron sensibilidad a los dos antibióticos, pero se observó en mayor proporción la sensibilidad intermedia a cefalotina con respecto a cefotaxima. Lo que llama la atención es la poca resistencia que presentaron para ambos antibióticos.

Por otro lado, los aislados de *K. pneumoniae*, fueron resistentes a ambos antibióticos, sin embargo, fue mayor el porcentaje que presentaron sensibilidad intermedia, de los cuales cefotaxima se encontró por arriba.

Los aislados de *A. baumannii*, mostraron completa resistencia a ambos antibióticos y un porcentaje muy pequeño fue sensible sólo a cefotaxima.

Mientras que, los aislados de *E. cloacae*, mostraron resistencia y sensibilidad en ambos antibióticos, sin embargo, fueron mayormente sensibles a cefotaxima.



Gráfica 4. Perfil de susceptibilidad a Cefalosporinas

Para el caso de los antibióticos pertenecientes a la familia de los aminoglucósidos en la Gráfica 5, se observa que, todos los aislados patógenos del grupo ESKAPE fueron sensibles a los tres antibióticos. Pero los aislados de *E. cloacae*, no mostraron resistencia a ninguno de ellos.

Destaca el hecho que, los aislados de *E. faecium*, mostraron mayor resistencia a amikacina, seguido de netilmicina y muy poca para gentamicina. Por el contrario, la sensibilidad intermedia fue mayor a gentamicina, seguida de netilmicina y por último a amikacina.

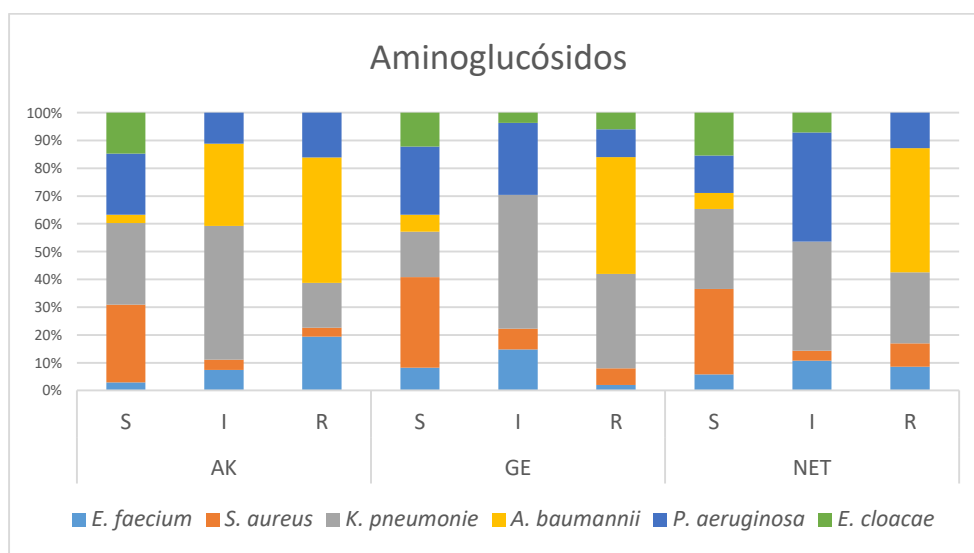
Los aislados de *S. aureus*, mostraron sensibilidad alta a los tres antibióticos, en comparación a su resistencia, la cual se observó en mayor proporción en netilmicina, seguido de gentamicina y muy poca para amikacina.

Para el caso de los aislados de *K. pneumoniae*, estos mostraron resistencia a los tres antibióticos, sin embargo, fue mayor el porcentaje de aislados con sensibilidad intermedia, principalmente a gentamicina, seguido de amikacina y por último netilmicina.

Mientras que, los aislados de *A. baumannii*, presentaron en mayor porcentaje resistencia a los tres antibióticos en comparación con la sensibilidad, la cual fue mínima, aunque sí presentaron únicamente sensibilidad intermedia para amikacina y en un porcentaje considerable.

En el caso de los aislados de *E. cloacae*, mostraron sensibilidad a los tres antibióticos, y pocos aislados presentaron sensibilidad intermedia a gentamicina, por debajo de netilmicina. A pesar de que, sólo algunos aislados fueron resistentes sólo a gentamicina.

Con relación a la resistencia a los aminoglucósidos, posiblemente estén relacionadas a modificaciones del sitio de acción o bombas de eflujo.



Gráfica 5. Perfil de susceptibilidad a Aminoglucósidos

En la Gráfica 6 se muestran las susceptibilidades de los aislados ante trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoina y cloranfenicol. En este caso, los aislados de *E. faecium*, no mostraron resistencia para cloranfenicol, pero sí para los otros antibióticos. mientras que, fueron sensibles a los tres antibióticos, pero se observaron más aislados con sensibilidad intermedia ante trimetoprim/sulfametoxazol.

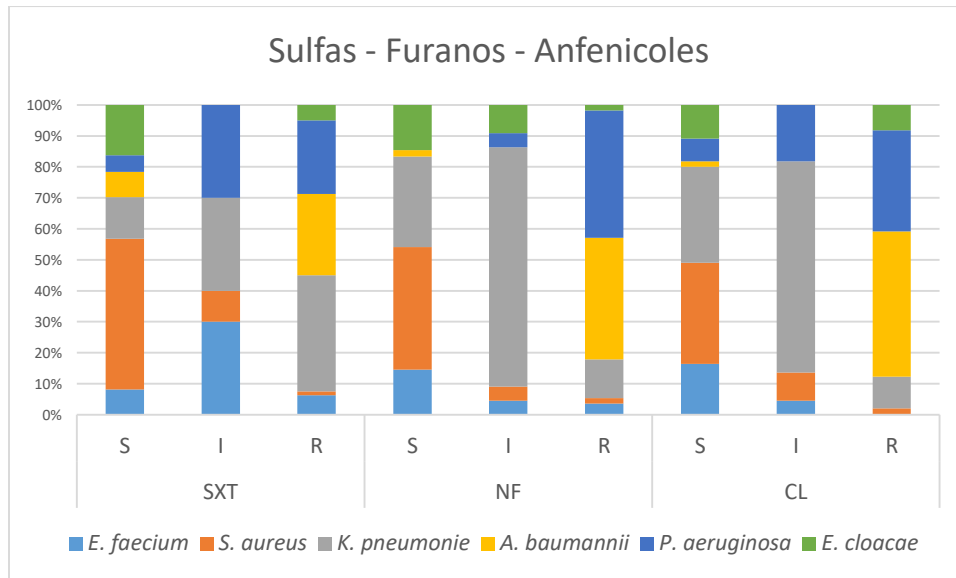
Los aislados de *S. aureus*, mostraron altos porcentajes de sensibilidad a los tres antibióticos y, por el contrario, una mínima cantidad de aislados presentaron resistencia.

Por otro lado, los aislados de *K. pneumoniae*, presentaron resistencia a los tres antibióticos. sin embargo, fue mayor para trimetoprim/sulfametoxazol. La sensibilidad que mostraron en los tres antibióticos, fue más evidente para nitrofurantoína y cloranfenicol. Sin embargo, hubo mayor porcentaje de sensibilidad intermedia para nitrofurantoína, seguida de cloranfenicol que, para trimetoprim/sulfametoxazol.

En el caso de los aislados de *A. baumannii*, mostraron altos porcentajes de resistencia para cloranfenicol, seguido de nitrofurantoína y con menor porcentaje para trimetoprim/sulfametoxazol. Mientras que, fueron muy poco sensibles a trimetoprim/sulfametoxazol y aun en menor proporción a los otros dos antibióticos.

Para los aislados de *P. aeruginosa*, ninguno mostró sensibilidad a nitrofurantoína, pero sí a los otros dos, aunque mínimamente. Mientras que, los porcentajes de sensibilidad intermedia se vieron más para el caso de trimetoprim/sulfametoxazol en comparación con cloranfenicol y en muy poco porcentaje para nitrofurantopina. Por otro lado, sí presentaron resistencia a los tres antibióticos, pero en mayor proporción a nitrofurantoína, después a cloranfenicol y por último a trimetoprim/sulfametoxazol.

Los aislados de *E. cloacae*, mostraron mayor sensibilidad que resistencia a los tres antibióticos y sólo hubo sensibilidad intermedia para nitrofurantoína, incluso en mayor porcentaje que para las resistencias.



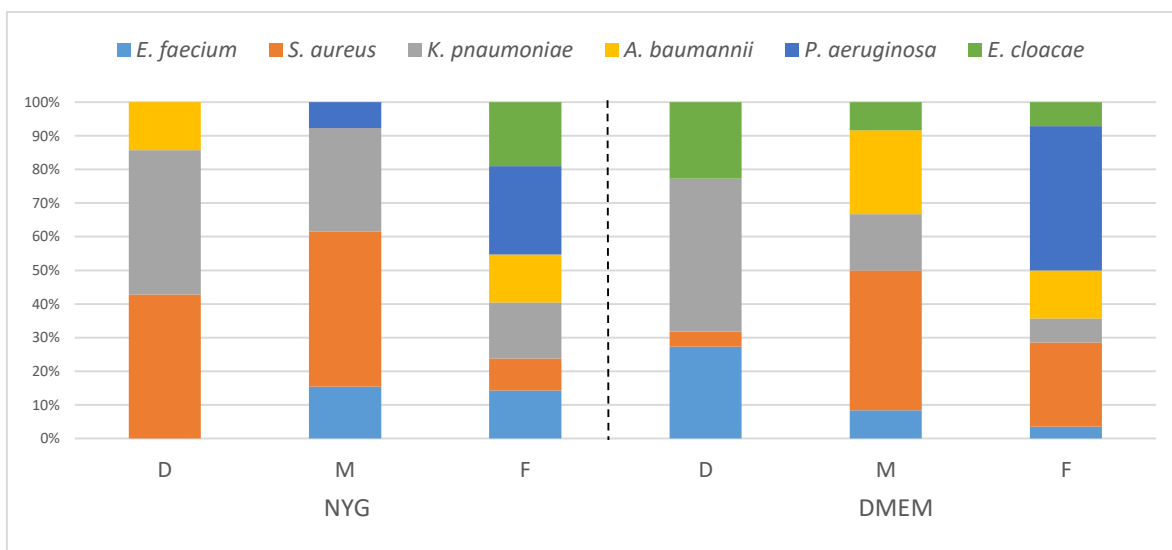
Gráfica 6. Perfil de susceptibilidad a Trimetroprim/Sulfametoxazol, Nitrofurantoína y Cloranfenicol

8.1.2 Capacidad de formación de biopelícula

Con base en el perfil de resistencia, se seleccionaron los aislados patógenos del grupo ESKAPE que fueron MDR para la realización del ensayo de formación de biopelícula. Los resultados se observan en la Gráfica 4, los cuales indican que, de todas las muestras, los aislados de *P. aeruginosa* son quienes forman biopelículas fuertes en ambos medios, con respecto a los demás aislados. A estos, les siguen los aislados de *S. aureus* quienes también mostraron altos porcentajes de formación de biopelículas fuertes, pero únicamente en medio DMEM.

Los aislados de *E. faecium* forman mayormente biopelículas débiles en medio DMEM, mientras que, en medio NYG son formadores de biopelículas de moderadas a fuertes. En cuanto a los aislados de *S. aureus* forman biopelículas de débiles a moderadas en medio NYG, mientras que en el medio DMEM las biopelículas formadas son de moderadas a fuertes. Los aislados de *K. pneumoniae* son formadores de biopelículas débiles a moderadas en ambos medios. Los aislados de *A. baumannii* son formadores de biopelículas moderadas a fuertes en medio DMEM, mientras que en medio NYG forman biopelículas débiles o fuertes. Los aislados de *P. aeruginosa* en medio DMEM forman biopelículas fuertes,

mientras que en medio NYG la formación de biopelículas es de fuerte a moderada. Los aislados de *E. cloacae* son formadores de biopelículas fuertes en medio NYG, mientras que son formadores de biopelículas mayormente débiles en DMEM.



Gráfica 7. Capacidad de formación de biopelícula en aislados patógenos del grupo ESKAPE.

8.2 Análisis molecular

8.2.1 Identificación de genes de resistencia a antibióticos

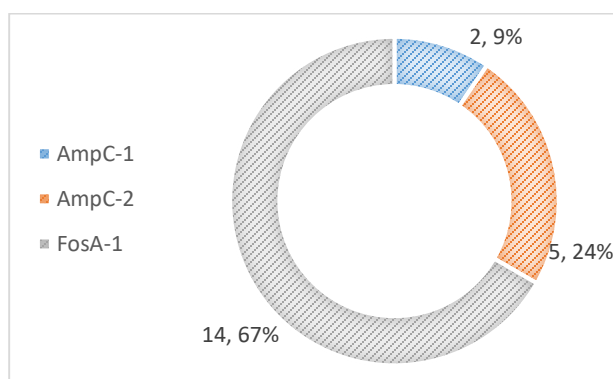
Con base en los resultados de susceptibilidad a los antimicrobianos, se diseñaron cebadores específicos (Tabla 3), que permitiera la identificación de posibles genes que confieren resistencia a los antibióticos en los aislados patógenos del grupo ESKAPE.

8.2.1.1 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *E. cloacae*

Se identificaron tres genes diferentes relacionados con la resistencia a β -lactámicos y cefalosporinas en catorce aislados de *E. cloacae*, incluyendo la cepa control (como se muestra en la Gráfica 5 y Tabla 10).

Las β -lactamasas tipo AmpC, se pueden encontrar de forma constitutiva en algunas especies de Enterobacterias, bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, la expresión de este gen puede ser cromosómico como plasmídico.¹²¹ Independientemente de eso, las Enterobacterias pueden expresar ambos. El gen AmpC-1, se identificó en la cepa control ATCC-13047 y uno de los aislados, mientras que, el gen AmpC-2 estaba presente en la cepa control y cuatro aislados clínicos.

Por otro lado, la fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro que inhibe la biosíntesis de la pared celular. Por lo que, la presencia de enzimas modificadoras de fosfomicina que codifican genes se localizan frecuentemente en plásmidos, transposones e integrones, lo que acelera su diseminación entre la interfaz humano-animales-medio ambiente^{122,123}. En este caso, el gen FosA-1 se localizó en todos los aislados, incluyendo la cepa control. Esto permite corroborar la ineficacia de este antibiótico ante *E. cloacae*.



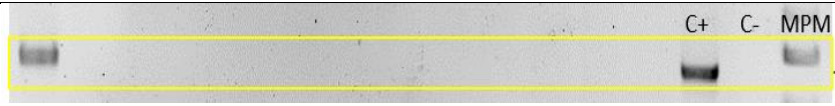
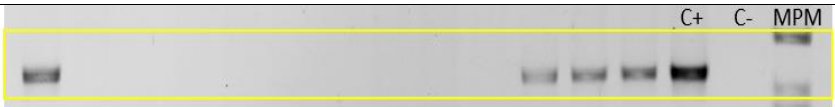
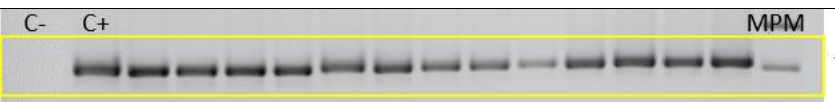
Gráfica 8. Porcentaje de cepas de *E. cloacae* con genes de resistencia de interés para este estudio.

¹²¹ Meini, S., Tascini, C., Cei, M., Sozio, E., & Rossolini, G. M. (2019). AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriales: what a clinician should know. *Infection*, 47, 363-375.

¹²² Zurfluh, K., Treier, A., Schmitt, K., & Stephan, R. (2020). Mobile fosfomicin resistance genes in Enterobacteriaceae—an increasing threat. *Microbiologyopen*, 9(12), e1135.

¹²³ Ito, R., Mustapha, M. M., Tomich, A. D., Callaghan, J. D., McElheny, C. L., Mettus, R. T., ... & Doi, Y. (2017). Widespread fosfomicin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal fosA gene. *MBio*, 8(4), 10-1128.

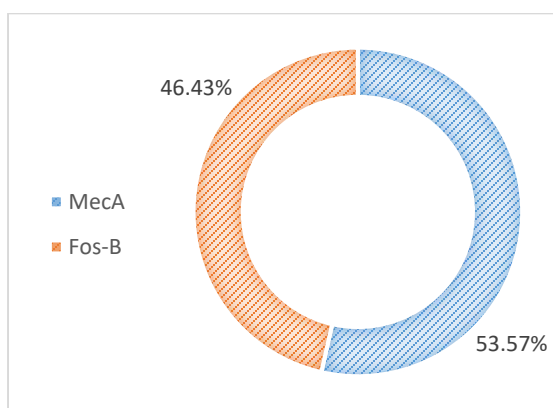
Tabla 4. Genes identificados en *E. cloacae*

<i>AmpC-1</i>		← 1139 pb
<i>AmpC-2</i>		← 1239 pb
<i>FosA-1</i>		← 412 pb

8.2.1.2 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *S. aureus*

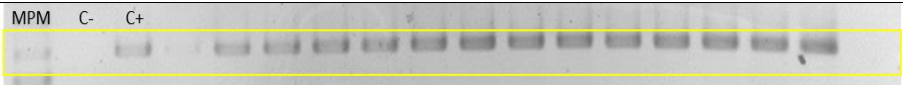
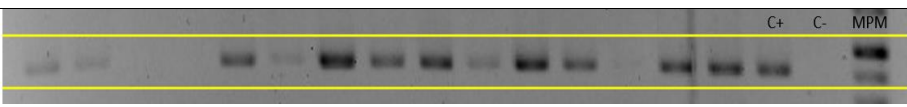
Se buscaron dos genes en 15 aislados de *S. aureus*, incluyendo la cepa control. Un gen está relacionado a la resistencia a β -lactámicos y otro con la creciente diseminación de la resistencia a fosfomicina entre Gram – y Gram +.

La resistencia a β -lactámicos está mediada principalmente por el gen *MecA*, que codifica la PBP2a. El cual se identificó en todos los aislados, incluyendo las cepas control ATCC-29213 y ATCC-25923. Mientras que, el gen *Fos-B* se identificó en trece aislados, incluyendo las cepas control como se observa en la Gráfica 6 y Tabla 5.



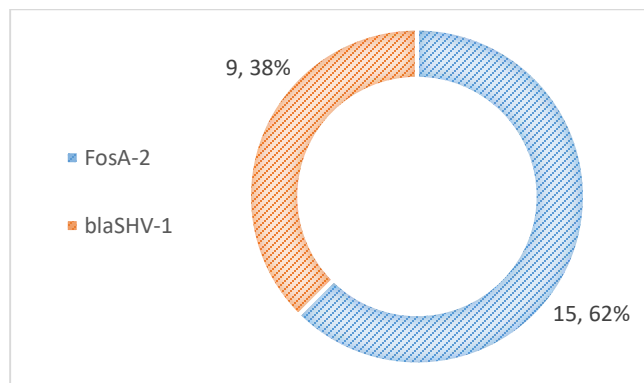
Gráfica 9. Porcentaje de aislados de *S. aureus* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.

Tabla 5. Genes identificados en *S. aureus*

<i>Mec-A</i>	714pb →	MPM C- C+	
<i>Fos-B</i>		C+ C- MPM	 ← 401 pb

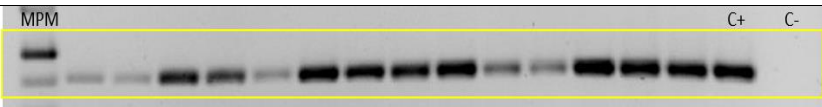
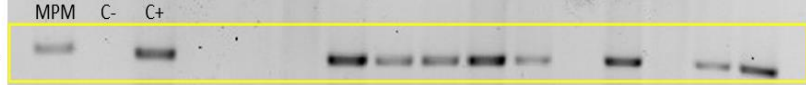
8.2.1.3 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *K. pneumoniae*

Las cepas productoras de BLEE son una de las mayores preocupaciones entre las infecciones intrahospitalarias. La presencia de los genes blaSHV-1 en los aislados clínicos de *K. pneumoniae*, se encontraron casi en la misma proporción que el gen FosA-2 que confiere resistencia a fosfomicina, como se muestra en la Gráfica 7 y Tabla 6.



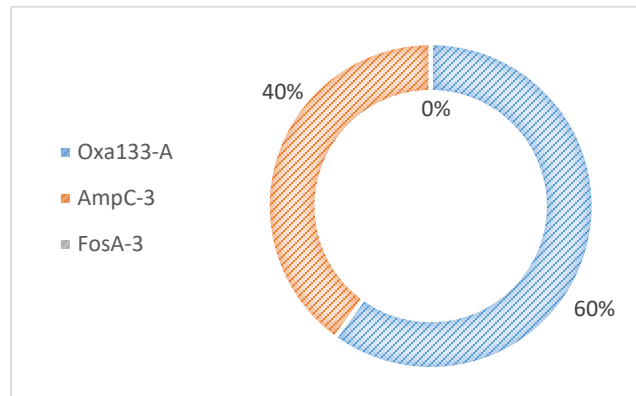
Gráfica 10. Porcentaje de aislados de *K. pneumoniae* con genes de resistencia de interés para este estudio.

Tabla 6. Genes identificados en *K. pneumoniae*

<i>FosA-2</i>	405 pb →	MPM C+ C-	
<i>BlaSHV-1</i>	962 pb →	MPM C- C+	

8.2.1.4 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *A. baumannii*

En el caso de los aislados de *A. baumannii*, se encontraron genes que confieren resistencia a β -lactámicos, entre ellos AmpC-3 y el gen Oxa133-A, resistente a carbapenémicos. El cual también se ha encontrado en Enterobacterias. La resistencia a la última línea de defensa para *A. baumannii* MDR como los carbapenémicos, colistina y fosfomicina, es una gran preocupación. Se lograron identificar en tres aislados, incluyendo la cepa control, el gen FosB-3 responsable de la resistencia a fosfomicina.



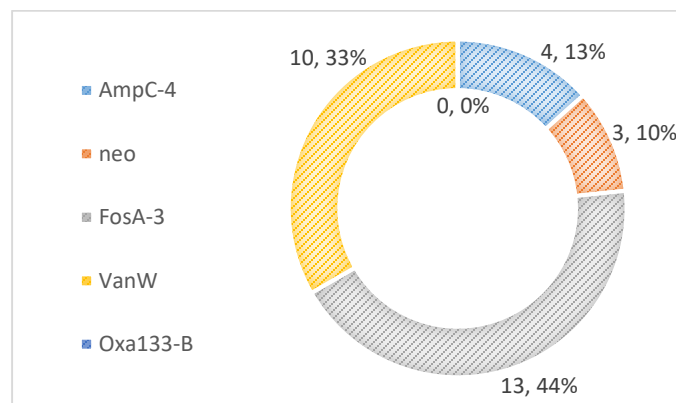
Gráfica 11. Porcentaje de aislados de *A. baumannii* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.

Tabla 7. Genes identificados en *A. baumannii*

<i>Oxa133-A</i>	<p>819 pb →</p>
<i>AmpC-3</i>	<p>← 1143 pb</p>
<i>FosB-3</i>	<p>450 pb →</p>

8.2.1.5 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *P. aeruginosa*

P. aeruginosa, puede generar resistencia a β -lactámicos, a través de enzimas que son transportados por elementos móviles, las más conocidas son las BLEE, carbapenemasas de clase A y D de Ambler y metalo- β -lactamasas de clase B de Ambler.¹²⁴ Los resultados revelaron que los aislados poseen genes que confieren resistencia a fosfomicina, penicilinas y cefalosporinas. Por otro lado, se identificó la presencia del gen FosA-3 que confiere resistencia a fosfomicina en trece aislados y diez para el gen VanW que confiere resistencia a vancomicina.



Gráfica 12. Porcentaje de aislados de *P. aeruginosa* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.

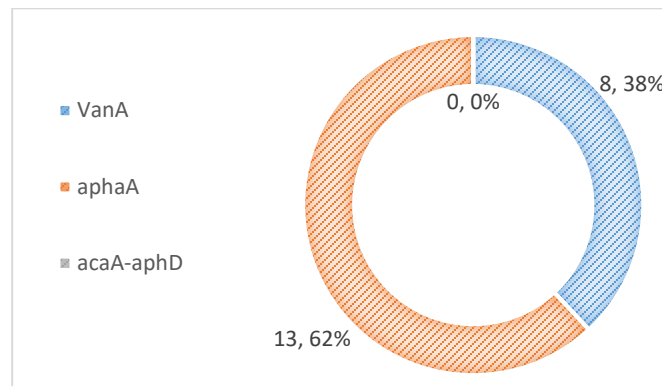
Tabla 8. Genes identificados en *P. aeruginosa*

<i>AmpC-4</i>	1187 pb →	MPM C-	
<i>neo</i>	801 pb →	MPM C-	
<i>FosA-3</i>	323 pb →	MPM C- C+	
<i>VanW</i>		C+ C- MPM	← 810 pb
<i>Oxa133-B</i>		C+ C- MPM	← 783 pb

¹²⁴ Botelho, J., Grosso, F., & Peixe, L. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*—Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug resistance updates*, 44, 100640.

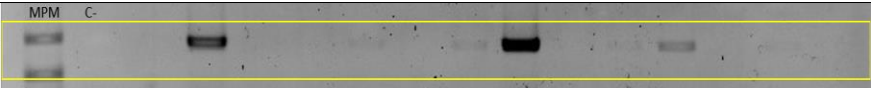
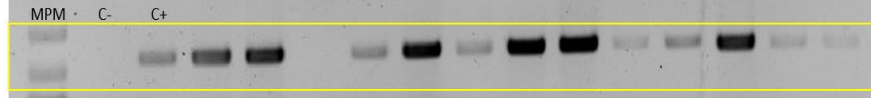
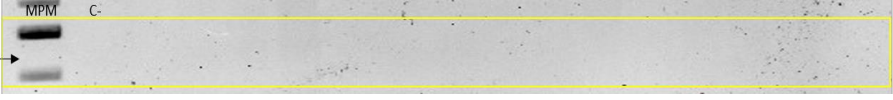
8.2.1.6 Genes que confieren resistencia a antibióticos en *E. faecium*

AK, es un antibiótico derivado de la kanamicina. La resistencia de los aislados de *E. faecium* a AK se debe a la presencia del gen *aphA*, identificado en trece aislados. Este gen genera resistencia a neomicina y kanamicina en *S. aureus*.¹²⁵ Mientras que, el gen *VanA* responsable de la resistencia a glucopéptidos fue encontrado en siete aislados. Por otro lado, no se encontró el gen *acaA-aphD* que confiere resistencia a gentamicina y tobramicina.



Gráfica 13. Porcentaje de aislados de *E. faecium* que contenían genes de resistencia de interés para este estudio.

Tabla 9. Genes identificados en *E. faecium*

<i>Van-A</i>	1029 pb →	
<i>aphA</i>	795 pb →	
<i>acaA-aphD</i>	1209 pb →	

¹²⁵ Mlynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A., & Marusza, W. (2022). Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8088.

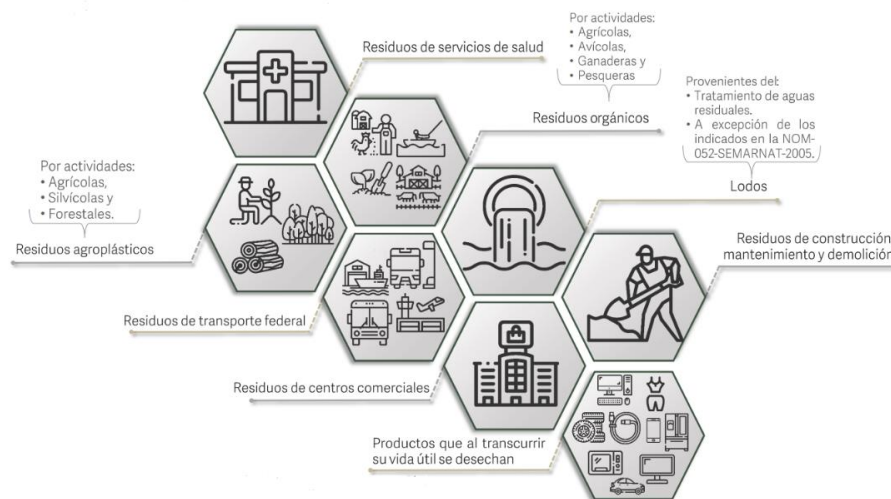
8.3 Análisis de la problemática de la resistencia bacteriana sobre los determinantes sociales y ambientales de la salud

La capital de Puebla es una de las metrópolis más importantes de México, cuenta con servicios que le permiten un integral desarrollo, además de ser una zona altamente visitada. Este flujo importante de personas incide sobre la salud, como bien lo menciona la OMS al considerar el turismo como un factor importante en la transmisión de enfermedades de tipo infeccioso.

Por otro lado, las actividades socioeconómicas que se llevan a cabo como la manufactura en el sector industrial, automotriz, textil, de confección, alimentos y bebidas representa un riesgo para la salud de los poblanos si no se tiene cuidado en el cumplimiento de las normas. En este sentido, los desechos generados son peligrosos si no se manejan de la forma adecuada. Los RSU y aquellos que son desechados al alcantarillado llegan a los sistemas de agua y suelo, ocasionando presión de selección sobre los microorganismos que contribuye a al desarrollo y diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos. Es por ello que, de acuerdo con el Programa Estatal para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos Sólidos Urbanos y de Manejo Especial del Estado de Puebla, los RSU y los Residuos de Manejo Especial (RME), deben contar con un Plan de Manejo considerando las características de los mismos, el cual se explica de manera general en la Figura 19.

Para que cualquiera de los compromisos propuestos en Puebla, la asignación de recursos económicos para el sector salud y ambiental es importante, tanto como la formulación de políticas públicas integrales que aborden el problema de la resistencia bacteriana. Aunado a esto, la falta de información sobre las repercusiones que tiene el mal uso, consumo y desecho de antibióticos es preocupante. En este sentido, es necesario que Puebla genere y aplique un sistema de manejo de la información al público en general para que, exista una colaboración integral entre el gobierno, los sistemas de salud y el sector educativo que ayude a que los determinantes de la salud no aceleren el desarrollo y la diseminación de genes de resistencia a los antibióticos.

Figura 19. Criterios para clasificar los Residuos de Manejo Especial y determinar cuáles están sujetos a Plan de Manejo en Puebla

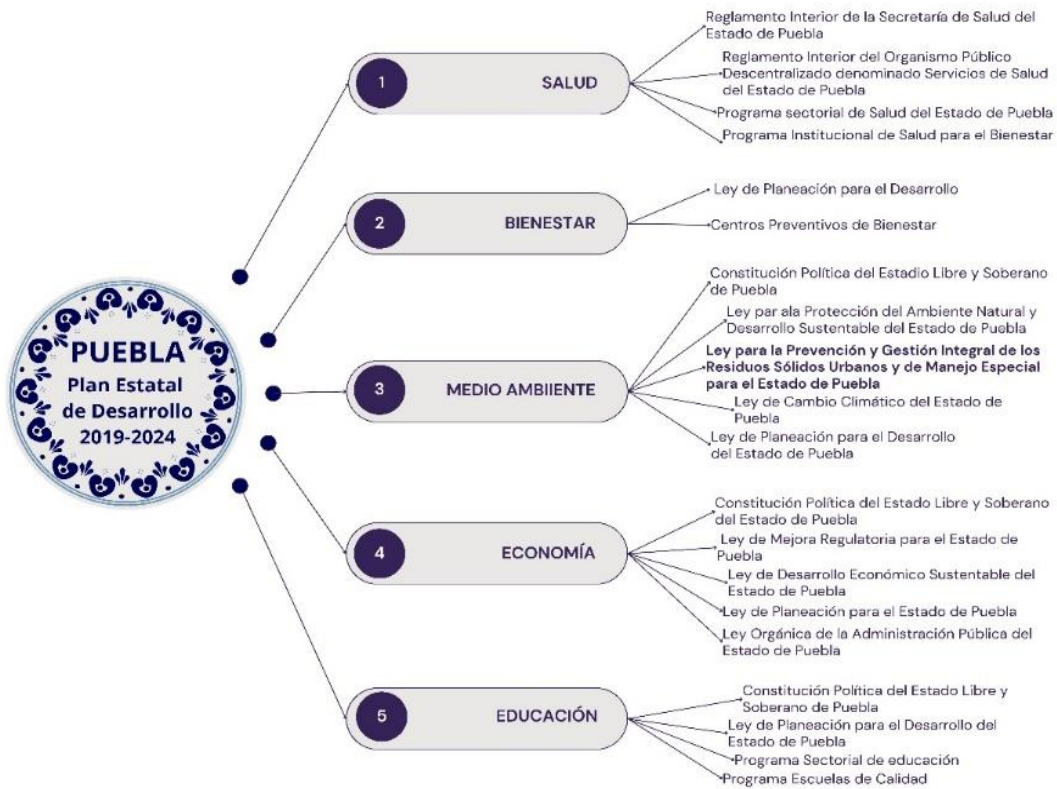


Fuente: Tomado del Programa Estatal para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos Sólidos Urbanos y de Manejo Especial del Estado de Puebla

De acuerdo con el Plan Estatal de Desarrollo, Puebla cuenta con una base sólida para la generación de políticas públicas encaminadas al bienestar de los poblanos. Particularmente, podemos hacer énfasis que las áreas más relacionadas al tema de la RAM en Puebla se describen en la Figura 20. Particularmente, destaca el área de medioambiente con el Programa Estatal para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos Sólidos Urbanos y de Manejo Especial llevado a cabo por la Secretaria de Medio Ambiente, Desarrollo Sustentable y Ordenamiento Territorial. Lo que significa que el gobierno de Puebla está preocupado por un medio ambiente sano. Sin embargo, el camino aún es largo y falta mucho por hacer, sobre todo en el área de la Salud.

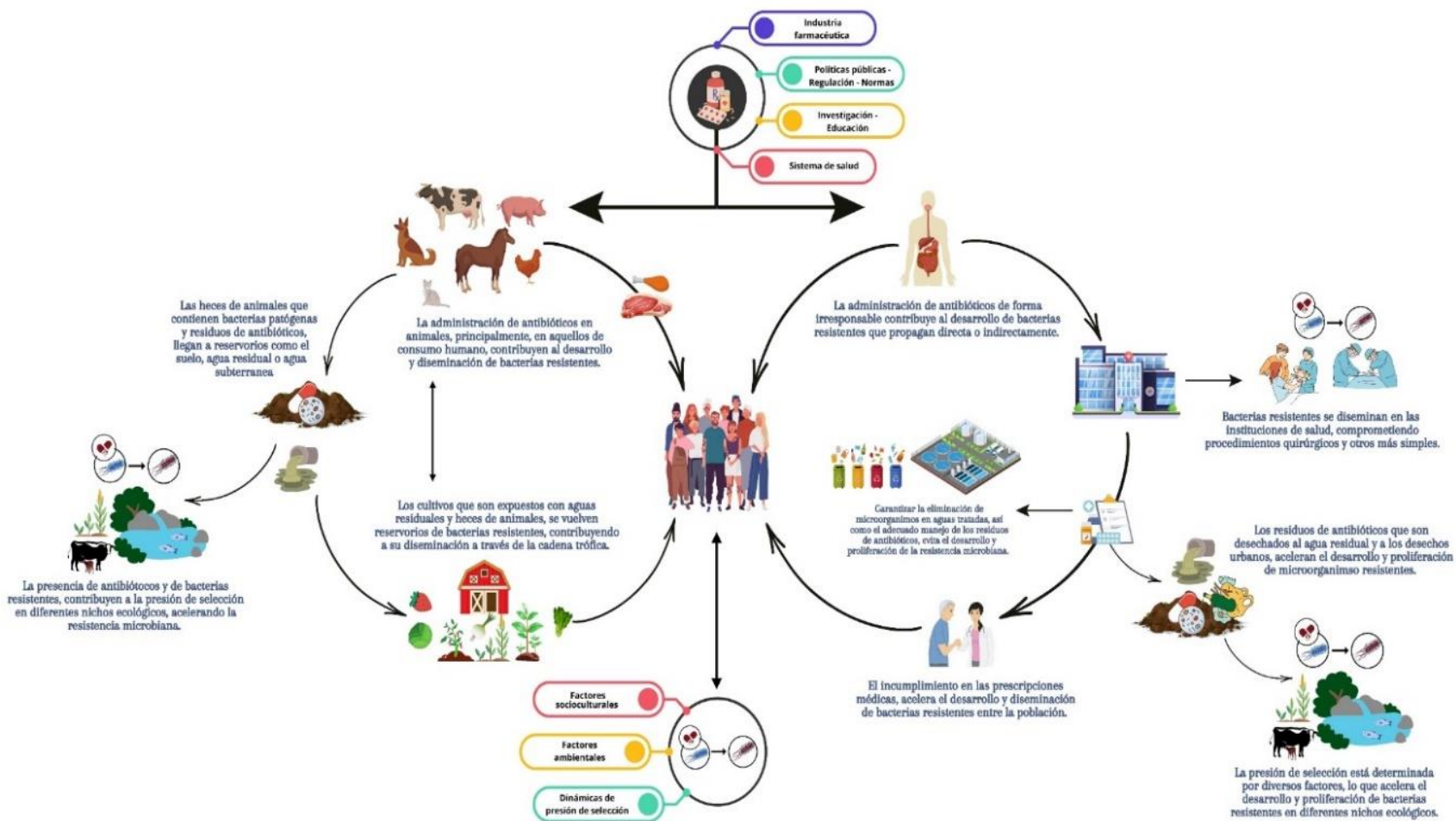
Por todo lo anterior, los determinantes de la salud que se abordaron en el inicio del presente manuscrito, podría tener grandes implicaciones en el problema de la resistencia a los antibióticos sino mejoramos las prácticas humanas. La intrínseca relación que guarda el desarrollo humano tiene un impacto sobre los nichos ecológicos y esto repercute en la salud humana, sanidad animal y ecosistémica, como se representa en la Figura 21.

Figura 20. Factores que condicionan los determinantes de la Salud en Puebla



Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del Plan de Desarrollo del Estado de Puebla 2019-2024

Figura 21. La resistencia microbiana como problema complejo de salud pública ambiental.



Fuente: Elaboración propia con datos del Plan Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos (2018).

IX. Conclusiones

- Como se ha descrito en el presente manuscrito, la resistencia a los antibióticos es un problema grave de salud pública, multifactorial y multicausal, que va en aumento y que, si no se llevan a cabo acciones adecuadas de prevención y control, las consecuencias serán irreversibles. Es por ello que, debemos crear conciencia sobre las afectaciones del incorrecto uso y manejo de los antibióticos, incluidos sus desechos.
- Se evidencia que México tiene bases legislativas sólidas dentro de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos sobre salud humana, sanidad animal y medio ambiente. Lo que ha permitido la formulación e implementación de políticas públicas, normas y programas, bajo los lineamientos de la OMS como lo es la Estrategia nacional contra la RAM. Sin embargo, aún falta mucho por hacer. Es necesario la incorporación de un enfoque integral como “Una Salud” en la interconexión humano-animal-medio ambiente para el diseño y reformulación de acciones enfocadas en la prevención y control de la RAM que logre una cooperación entre la sociedad, la academia y la política desde un nivel Nacional hasta Estatal.
- Hacen falta iniciativas sobre ecofarmacovigilancia, con la intención de tener mayor conciencia y sentido de responsabilidad sobre el manejo de los desechos de medicamentos, particularmente los antibióticos de origen doméstico, industrial y hospitalario, ya que, estos pueden llegar a diversos nichos ecológicos, alterando sus dinámicas a través de la presión de selección y por ende, contribuyen al desarrollo y diseminación de bacterias resistentes en suelo y agua, que pueden llegar a perturbar las plantas, animales y al ser humano.
- La propagación de bacterias resistentes en ambientes hospitalarios, está limitada a la implementación de programas de seguridad e higiene. Sin embargo, la rápida diseminación de genes de resistencia, no se limita a la adquisición de genes de resistencia, sino a las adaptaciones específicas entre las condiciones hospitalarias. Es por ello que, hacemos énfasis en la importancia de la vigilancia epidemiológica, al cuidado y mejora de los determinantes de la salud, con la finalidad de que disminuyan las inequidades en los sistemas de salud.

- Con base en los resultados moleculares de PCR obtenidos, podemos concluir que la resistencia que presentan los patógenos del grupo ESKAPE es preocupante. En algunos casos es notorio el alto porcentaje de resistencia a los β -lactámicos.
- Dentro de los aislados patógenos del grupo ESKAPE, se observó que comparten genes que confieren resistencia a los mismos antibióticos como el caso de *E. cloacae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* que poseen el gen AmpC. O entre bacterias Gram – y Gram + como el caso de la resistencia a vancomicina que está mediada por los genes VanW y VanA entre *P. aeruginosa* y *E. faecium*, respectivamente.
- Estamos convencidos de que se puede contribuir con la Estrategia Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, específicamente con el objetivo 2: Reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM a través de la vigilancia y la investigación. Además de que, ponemos en contexto las consecuencias de las acciones humanas en los determinantes de la salud que resultan en la propagación de genes de resistencia entre patógenos del grupo ESKAPE en el municipio de Puebla.

X. Perspectivas

- Se plantea dar continuidad al trabajo, realizando pruebas para determinar los factores implicados en la virulencia y patogenicidad entre los aislados clínicos del grupo patógeno ESKAPE.
- Se tiene la intención de realizar ensayos microbiológicos, que permitan determinar las propiedades antimicrobianas de una biblioteca de compuestos sintéticos con posible actividad biológica.

XI. Anexos

11.1 Secuencias nucleotídicas de los genes que confieren resistencia a antibióticos:

➤ Gen AmpC-1:

GTTTAC **TGTAGCGCGTCGAGGATAC** GGTAAGCCGTTTCCACCCGTACCGG
GTTCCGATAGCTTTTATTTGCGAGCATACAATACCGATCTGCTTTTCAGG
AATAAACGCCACGTAGCTGCCAAACCCACCCGTAGAGCCCGTTTTATGCA
CCCAGGAGGCTTTTACTGGCGGAGCCGGAGGATTCACTTCTGCGACCGGC
AACGGCGCCAGTGCGACCTTATTGTCGCTGCCATCCACCACGGTTTTGGCA
TCGACCGGCCAGTTGAGCATCTCCCAGCCTAACCCCTTGATACATGGCACCC
ACGCGCCAGTAGCGAGACTGCGCCAGCGCAATACCCTGCTGCAGAGTGGA
CTGCGGGAGTGTCTCAGGTGCCATATTGGCCATCACCCAGCTCGCCATATC
TTTGACGTTAGATTTACACCATAGGCTTCTGCATCCAGCATAACCAGGCGA
AACGTGGACCGCTTTTCCCTCACGATAACCCCATGCGTAGTGCGGCTCTTC
AGCGTGTGGAACGTTTATCCACGTATGGTTGAGTTTCAGGGGCTTAAAGA
CCCGCTCCGCCATGGCCTGCTCGAAGCGCATGCCGGACGGTTTAACGGCC
AGTGAGCCAAACAGGCCGATGCTGGTGTGGCGTACAGACGCGTGGTACC
CGGGGCCACTTTGGCTGCCAGGACTGGTAGAAACGCAGCAGAGAGGCGT
TATCGGTAACATCATCCGGTACCTGCAACGGCAATCCGCCTGCCGTATAG
GTTGCCAGGTCGAGCAGGCGAATGCCTTGCCACTGCTTGCCCGTCAATTCA
GGCCAATATTTGCGTACCGGGTTCGGCCAGCGAAATCTCTTTGCGGGCAAT
GGCATCGCCACCCAGCACGCCAGTGAAGTTTTACTGACGGAGCCCAGTT
CAAATAAGGTTTGGCGCGTGACGGGCTTATTCGCCGCGACGTCTGCTTTAC
CGAAAGTAAAATAGTGTGGCTGGCCCTGATAAATGACGGCCACGGCCATT
CCGGGTATGGCCTGCGCCTTCATCAGGGGCGTAACGGTACGTTCCACGAC
GTCAGCCAGCTGTTTTTCTGACATCGGCGCGGCAAAGCAGAGCAGGCAA
CGCTGAGCAGCAGGGC **GCAGCTTAGGGATTTTTTCAT** CATC

➤ Gen AmpC-2:

ATCATG **CGATTAAAAAATTCTTGTCTAC** TTTTATCCCCGCTTTTTATTT
TTAGTACCTCAATTTATGCGGGCAATACACCAAAGACCAAGAAATAAA
AAACTGGTAGATCAAACTTTAAACCGTTATTAGAAAAATATGATGTGCC

AGGTATGGCTGTGGGTGTTATTCAAATAATAAAAAAGTATGAAATGTATT
ATGGTCTTCAATCTGTTCAAGATAAAAAAGCCGTAAATAGCAGTACTATTT
TTGAGCTAGGTTCTGTCAGTAAATTATTTACCGCGACAGCAGGTGGATATG
CAAAAAATAAAGGAAAAATCTCTTTTGACGATACGCCTGGTAAGTATTGG
AAAGAACTAAAAATACACCGATTGACCAAGTTAACTTACTTCAACTCGC
GACGTATACAAGTGGTAACCTTGCCTTGCAGTTTCCAGATGAAGTACAAA
CAGACCAACAAGTTTTAACTTTTTTCAAAGACTGGAAACCTAAAAACCCA
ATCGGTGAATACAGACAATATTCAAATCCAAGTATTGGCCTATTTGGAAA
GGTTGTAGCTTTGTCTATGAATAAACCTTTCGACCAAGTCTTAGAAAAAAC
AATTTTTCCGGCCCTTGGCTTAAAACATAGCTATGTAAATGTACCTAAGAC
CCAAATGCAAACCTATGCTTTTGGCTATAACCAAGAAAATCAGCCGATTC
GAGTTAACCCCGGCCACTCGATGCCCCAGCATAACGGCGTCAAATCCACC
TTACCGGATATGTTGAGTTTTATTCATGCCAACCTTAACCCACAGAAATAT
CCGACAGATATTCAACGGGCAATTAATGAAACACATCAAGGTCGCTATCA
AGTAAATACCATGTATCAAGCGCTTGGTTGGGAAGAGTTTTCTTATCCGGC
AACGTTACAACTTTATTAGACAGTAATTCAGAACAGATTGTGATGAAAC
CTAATAAAGTGACTGCTATTTCAAAGAGCCTTCAGTTAAGATGTACCAT
AAAACCTGGCTCAACTAACGGTTTCGGAACATATGTAGTGTTTATTCCTAAA
GAAAATATTGGTTTAGTCATGTTAACCAATAAACGTATTCCAAATGAAGA
GCGCATTAAAGGCAGCTTA **TGCTGTGCTGAATGCAATAAAG**AAATAA

➤ Gen AmpC-3:

GCTTCAG **CGCTTCAGCGGCACCTTG**CCCTGCTGCTCCAGGCCGCTGAGGAT
GGCGTAGGCGATCTTCACCCGCTCGGCATTGGGATAGTTGCGGTTGGCCA
GGATCACCAGGCCAGGTCGCGGCCCGGGACGAACGCCACGTAGGCGCC
GAAGCCGTTGGTGGAGCCGGTCTTGTTTCAGCAGGCGCTGGCCCTCCAGCG
CCTGTGGCGCGGGCAGCCTGGCGATCCTGTGTGGTTGCAGCGCCATCGGC
GTCGAGTTGCCGGCCTGCAGGCGCTTCAGGGAGATCGGCCAGTCGTAGGC
TTCCCAGCCCAGGCCCTGGGTCATGTCGCCGACCTTGTAGTAACCGCGATG
AGTGGCATCGAGCGCCTGCGCCCAGGGCCTGTCCAGGCGCTCCGGATGCA
GGTTGGCATCGACGAAGCGCAGCAGGTCGGCCGCGCTGGTCTTCACCCCG

TAGCCTTCGGCATCCAGCGGGCCGGGACCGACCCGTAGCGGGCGGTCTGTC
CTTGCCGTAGCCCTGGGCGTACTGCGCCAGCGCCGCCTCGGGCACATCGA
GGTGGGTCTGTTTCGAGGCCAGTGCCGGGAACACTTGCTGCTCCATGAGT
CGTTCGAACGGCTGGCCCAGGCTGCGCGCGGCGAGATAGCCGAACAGGCC
GATGCTCGGGTTGGAATAGAGGCGCTGGCTGCCCGGCGCATAGGTCGGCT
GCCACTGGCGGTAGTAGTCGCGGATCTGTGCCTGGTCCTTCTGCACCGAGT
CGGGGAACCTGCAGCGGCAAGCCGCCGGCGGTATAGGTCGCGAGGTCGAG
CAGGCTGATGCCGTCGAAGCGGCTGCCCTGCAGTGCCGGCCAGTGCTGGC
TGGCGCGGTTCGTCGAGGCGCATCTTGTCCTGGGCCAGGGCATAGCCGGCG
AGGGTGGCGGTGAAGGTCTTGCTCACCGAGCCGATCTCGAACAGGGTCTC
CGGCGTCACCTGGCGGCCGTCTCTTTTCGAGGCCAGCCCATAGCTGAAGT
AATGCGGTTCTCCTTTCAGGCTGATGGCTACGGCCAGGCCCGGAATGTCAT
TGGCCTTCATCACCGGTTGTACGGCGGCGTCGACCAGTGCCCTCAGGCGAT
CCGCCGGGGCCTCGCCGGCAATGGCCGGGGTGGTGGCGAACAGCAGTGTG
GAAGCGGCGATGCCGCACAGGCA**GGGGAATCTGGTATCG**CGCATGAGGA

➤ Gen blaSHV-1:

CGGGTTA**GCGTTGCCAGTGCTCGATC**AGCGCCGCGCCGATCCCGGCGATT
TGCTGATTTTCGCTCGGCCATGCTCGCCGGCGTATCCCGCAGATAAATCACC
ACGATGCGCTCTGCTTTGTTATTCGGGCCAAGCAGGGCGACAATCCCGCG
CGCACCCCGTTCGCCAGCTCCGGTCTTATCGGCGATAAACCAGCCCGCCG
GCAGCACGGAGCGGATCAACGGTCCGGCGACTCGATCGTCCACCATCCAC
TGCAGCAGCTGCCGTTGCGAACGGGCGCTCAGACGCTGGCTGGTCAGCAG
CTTGCGCAGGGTCGCGGCCATGCTGGCCGGGGTAGTGGTGTGCGGGGCGT
CGCCGGGAAGCGCCTCATTAGTTCCGTTTCCAGCGGTCAAGGCGGGTG
ACGTTGTGCGCGATCTGGCGCAAAAAGGCAGTCAATCCTGCGGGGCCGCC
GACGGTGGCCAGCAGCAGATTGGCGGCGCTGTTATCGCTCATGGTAATGG
CGGCGGCGCAGAGTTCGCCGACCGTCATGCCGTCGGCAAGGTGTTTTTCG
CTGACCGGCGAGTAGTCCACCAGATCCTGCTGGCGATAGTGGATCTTTTCG
CTCCAGCTGTTTCGTCACCGGCATCCACCCGCGCCAGCACTGCGCCGCAGA
GCACTACTTTAAAGGTGCTCATCATGGGAAAGCGTTCATCGGCGCGCCAG

GCGGTCAGCGTGCGGCCGCTGGCCAGATCCATTTCTATCATGCCTACGCG
GCCCCGACAGCTGGCTTTCGCTTAGTTTAATTTGCTCAAGCGGCTGCGGGCT
GGCGTGTACCGCCAGCGGCAGGGTGGCTAACAGGGAGATAATACACAGG
CGAATATAACGCATAACCACATACATCCTTGAGTGAGGGCCGATAAAGGC
GAGTAAAGAAGCGACAAATAAGAATAACCCGGCGTTTTGCTGATT **CACAA**
TTCTCTTTTTCTTCATCATTG

➤ Gen FosA:

GGGCACGTCAT **GCTGCAATCTCTCAACCACC**CGGGCATGGTGTTTACCTGA
CCCTCGCGGTCAGCGACCTGCAAAAAAGCGTCACCTTCTGGCACGAGCTG
CTGGGGCTTGCCTGCACGCCGCTGGAATACCGGGGCCTATCTCACCTG
CGGCGATCTGTGGGTCTGCCTGTCGTACGACGAGGCGCGCAGGAACGTGC
CGCCGCAGGAGAGCGACTACACCCACTACGCGTTTACCGTGGCGGAAGAA
GACTTTGAACCGTTCTCGCACAGGCTGGAGCAGGCGGGCGTCACCGTCTG
GAAGCAGAATAAAAGCGAGGGGGAGTCGTTCTATTTTCTCGACCCGGACG
GGCACAAGCTGGAGCTGCATGTGGGCAGCCTCGCCGCGCGGCTGGCGGCG
TGTCGCGAGAAGCCCTATG **CGGGCATGGTGTTTACCTCA**GACGGGGCTTG
AG

➤ Gen FosA-2:

GAACAGACAT **TGCTGAGTGGACTGAATCACCC**TGACCCTGGCAGTCAGCCAG
CTGGCGCCGAGTGTGGCGTTTTATCAGCAGCTGCTGGGCATGACGCTGCA
TGCCCGCTGGGACAGCGGGGCTTATCTCTCCTGCGGCGATTTGTGGCTGTG
CCTGTCGCTGGATCCGCAGCGGCGGTTACTCCGCCGGAAGAGAGCGACT
ACACCCATTATGCGTTTAGTATTAGCGAAGCCGATTTTGCTAGCTTCGCCG
CCCGCCTTGAGGCTGCCGGCGTGGCGATCTGGAAGCTGAACCGTAGCGAA
GGCGCTTCGCACTATTTCCCTCGATCCCGATGGCCATAAGCTGGAGCTGCAC
GTCGGCAGTCTCGCCAGCGTCTGGCCGCCTGCCGCGAACA **GCCGTATAA**
GGGGATGGTGTTTTTTGAGGATG

➤ Gen FosA-3:

TGGGCCTACAGGCGATGGCCGTCGGGTCGAGGAAGTAGAACGAATCGCC
CTCGCTGCGGTTCTGCTTCCATTCGCGCACGCCATGCGCGCGCAGCTGCGC
GGCGAAGCGGGCGAAATCCGCGGGCGGCGATGCCGAAGGCGTAGTGCGTG
TAGTCCGCGGCCGGCCCGCCGCATTGCGGCTCCCGGGACAGGCACAGCCA
CAGAGAACCCAGTTCGAGATAGGCGCCCTGGTCCCAGCGCGCCTCCAGGC
GAAAGCCGAGAAGATCGCGGTAGAAGGCGATGCTGGCCGGCAGGTCGGC
GACCGCCAGGGTCAAGGTGATTGAGACCGGTGAGCATGGGG

➤ Gen FosB-1:

TTAAAATCTATTAATCATATATGCTTTTCAGTCAGAAATTTAAACGATTCA
ATACATTTTTATAGAGATATTTTACTTGGAAAATTGCTATTGACTGGTAAA
AAAAGTACTGCTTATTTTAAGCTTGCAGGCCTATGGATTGCTTTAAATGAAGAA
AAAGATATAACCACGTAATGAAATCCACTTTTCATATACACATATAGCTTTC
ACTATAGATGACAGCGAATTTAAATATTGGCATCAGAGGTTAAAAGATAA
TAACGTGAATATCTTAGAAGGAAGAGTTAGAGATATTAGAGATAGACAAT
CAATTTACTTTACTGACCCTGATGGTCATAAGCTAGAATTACATACTGGCA
CACTTGAGAACAGATTAAATTATTATAAAGAGGCTAAACCACATATGACA
TTTTACAATAAGGCG

➤ Gen FosB-2:

TTAAAATCTATTAATCATATATGCTTTTCAGTCAGAAATTTAAACGATTCA
ATACATTTTTATAGAGATATTTTACTTGGAAAATTGCTATTGACTGGTAAA
AAAAGTACTGCTTATTTTAAGCTTGCAGGCCTATGGATTGCTTTAAATGAAGAA
AAAGATATAACCACGTAATGAAATCCACTTTTCATATACACATATAGCTTTC
ACTATAGATGACAGCGAATTTAAATATTGGCATCAGAGGTTAAAAGATAA
TAACGTGAATATCTTAGAAGGAAGAGTTAGAGATATTAGAGATAGACAAT
CAATTTACTTTACTGACCCTGATGGTCATAAGCTAGAATTACATACTGGCA
CACTTGAGAACAGATTAAATTATTATAAAGAGGCTAAACCACATATGACA
TTTTACAATAAGGCGT

➤ Gen Mec-A:

ATGATATG **AGAATAGAACGAGTAGATGATA** CAACTGTAAAATTGTTTATA
ACATATAGCGATATCGAGGCCCGTGGATTTAGTCGTGAAGATTTATGGAC
AAATCGCAAACGTGGCGAAGAATTCTTTTGGTCAATGATGGATGAAATTA
ACGAAGAAGAAGATTTTGTGTAGAAGGTCCATTATGGATTCAAGTACAT
GCCTTTGAAAAAGGTGTCGAAGTCACAATTTCTAAATCTAAAAATGAAGA
TATGATGAATATGTCTGATGATGATGCAACTGATCAATTTGATGAACAAG
TTCAAGAATTGTTAGCTCAAACATTAGAAGGTGAAGATCAATTAGAAGAA
TTATTCGAGCAACGAACAAAAGAAAAAGAGGCTCAAGGTTCTAAACGTCA
AAAGTCTTCAGCACGTAAAAATACAAGAACAATTATTGTGAAATTTAACG
ATTTAGAAGATGTTATTAATTATGCATATCATAGCAATCCAATAACTACAG
AGTTTGAAGATTTGTTATATATGGTTGATGGTACTTATTATTATGCTGTAC
ATTTTGATAGTCATGTTGATCAAGAGGTCATTAATGATAGTTACAGTCAAT
TGCTTGAATTTGCTTATCCAACAGACAGAACAGAAGTTTATTTAAATGACT
ATGCTAAAATAATTATGAGTCATAACGTAACAGCTCAAGTTCGACGT **TATT**
TTCCGGAGACAACCTGAATA ACGATATTAAT

➤ Gen neo:

TCCATG **CATGATGCAGCCACCTCC** ATGCCGCCGCAGGCTCCCGCTACCT|G
GGCCGACTACCTTGCCGGCTACCGCTGGCGAGGGCAGGGCGAAGGATGTT
CCGCGGCCACTGTCCACCGCCTGGAGGCTGCGCGGCGGCCGACCCTGTTC
GTCAAGCAGGAAGTGCTGTCCGCACATGCCGAGCTGCCCCGCCGAAATCGC
CCGCCTGCGCTGGCTGCACGGTGCCGGCATCGATTGCCCGCAGGTGCTGA
ACGAAACCCAGAGCGACGGCCGGCAATGGCTGCTGATGAGCGCCGTGCC
GGGGACACGCTGTCCGCGCTGGCGCAGCGCGGCGAGCTGGAGCCCGAG
CGCCTGGTGCGCCTGGTGGCCGCCGCTGCGCCGGCTGCACGATCTCGA
TCCGGCTGCCTGTCCCTTCGACCATCGCCTGGAGCGGCGCCTGGACACCGT
GCGCCAGCGGGTCGAGGCCGGGCTGGTGGACGAGGCGGACTTCGATGAC
GACCATCGCGGTTCGACGCGCCACGGAGCTGTACCGCCTGCTCCTCGACCG
GCGTCCGGCGGTTCGAAGACCTGGTGGTCGCCACGGCGACGCCTGCCTGC
CCAACCTCTTGGCGGAGGGCCGGCGCTTCAGCGGCTTCATCGATTGCGGG

CGGCTCGGCGTCGCCGACCGGCACCAGGACCTGGCCCTGGCCGCGCGGGA
CATCGAGGCCGAACCTCGGCGCGGCCTGGGCCGAGGCCTTCCTCGTCAAT
ACGGCGGCGATATCGACGGCGAACGGCTGGCGTACTTCAGGCTATTGGAC
GAGTTCTTC TAGAGTAG

➤ Gen Oxa133-A:

ACTCTATAAAATACCTAATTGTTCTAAGCTTTTATAAGTAATCTCTTTTCGA
ACAGAGCTAGGTATTCCTTTTTTTCATTTCTAAGTTAAGGGAGAACGCTACA
ATATTCCCTTGAGGCTGAACAACCCATCCAGTTAACCAGCCTACTTGTGGG
TTTACATCCCATCCCCAACCACTTTTTGCGTATATTTTATTTCCATTCTTTTC
TTCTATGAATAGCATGGATTGCACTTCATCTTGGACTTTTTGGCTAAATGG
AAGCGTTTTATTAGCTAGCTTGTAAGCAAATTGTGCCTCTTGCTGAGGAGT
AATTTTTAAAGGACCCACCAGCCAAAAATTATCGACTTGGGTACCGATAT
CTGCATTGCCATAACCAACACGCTTCACTTCATTAGACATGAGTTCAAGTC
CAATACGACGAGCTAAATCTTGATAAACCGGAATAGCGGAAGCTTTCATA
GCATCGCCTAGGGTCATGTTCTTTTCCATTCTGGGAATAGCCTTTTTTGCC
CGTCCCCTTAAATACTTCTGTAGTGGTTGCCTTATGGTGCTCAAGGCCGA
TCAAAGCATTAAAGCATTTTGAAGGTCGAAGCAGGTACATACTCGGTCGAA
GCACGAGCAAGATCATTACCATAGCTTTGTTGAGTTTGGCCTTGTTGGATA
ACTAAAACACCCGTAGTGTGTGCTTCGTTAAATAAATTTTTAATTTCTCT
GCTTTTTCATCAGATTTTGAAGCACTGTGATTTGGATTAGCAGACACTATA
TAAGGTGAGCAGGCTGAAATAAAAATAGCGCTTGTTATAAGTAAGAGTGC
TTTAATGTTTCATAAGA

➤ Gen Oxa133-B:

AGCCATGCGCCCTCTCCTCTTGAGT GCCCTTCTCCTGCTTTCCGGGCATAC
CCAGGCCAGCGAATGGAACGACAGCCAGGCCGTGGACAAGCTATTCGGC
GCGGCCGGGGTGAAAGGCACCTTCGTCCTCTACGATGTGCAGCGGCAGCG
CTATGTCGGCCATGACCGGGAGCGCGCGGAAACCCGCTTCGTTCCCGCTT
CCACCTACAAGGTGGCGAACAGCCTGATCGGCTTATCCACAGGGGCGGTT
AGATCCGCCGACGAGGTTCTTCCCTATGGCGGCAAGCCCCAGCGCTTCAA

GGCCTGGGAGCACGACATGAGCCTGCGCGAGGCGATCAAGGCATCGAAC
GTACCGGTCTACCAGGAACTGGCGCGGCGCATCGGCCTGGAGCGGATGCG
CGCCAATGTCTCGCGCCTGGGTTACGGCAACGCGGAAATCGGCCAGGTTG
TGGATAACTTCTGGTTGGTGGGACCGCTGAAGATCAGCGCGATGGAACAG
ACCCACTTTCTGCTCCGACTGGCGCAGGGAGAATTGCCATTCCCCGCCCCG
GTGCAGTCCACCGTGC GCGCCATGACCCTGCTGGAAAGCGGCCCGGGCTG
GGAGCTGCACGGCAAGACCGGCTGGTGTTCGACTGCACGCCGGAACCTCG
GCTGGTGGGTGGGCTGGGTGAAGCGCAACGAGCGGCTCTACGGCTTCGCC
CTGAACATCGACATGCCCCGGCGGGCGAGGCCGACATCGGCAAGCGCGTCGA
ACTGGGCAAGGCCAGTCTCAAG **GCTCTCGGGATACTGCC** TGACGCTCTG
C

➤ Gen Van-W:

CAATCTCG **GGACAGGCGGGCCTCTTC** CACCGGATACTTCACGCGCACCCG
GTTGCGGTACAGGCACTCGCTGGCCAGCAGGGTGCCGGCCTGGCCCTTTT
CCCGGATGTCGCGCCAGATCTCGTTGAGCCTCAGCACCGCATCGCCGTCG
CGGACAAAGCGCTGGGCCCTTCATAGACGTGGTAGCGCACAGGGCGCGG
CGCGCTGCACAGCAGTTCGCCTTCCAGTTGGTGGGCGGCGATATGGAAGC
GCAGCTGGAAGGTATCCGCCGTCGGATTGTGCAGCACCAGGTTCGATGAAG
TTGTAGAAGATCGCCGCGCCCGAGCCGAACGGCAGGATCCGTCCCTCGTC
GGGAAACGGGTTCGAAGCTGTGGTTGGCCCGCTCCACCACGCGCAGCGGGG
AATGCAGGGCCATCCAGTGGATCAGGTTGCTCAGTTGGCAGATGCCGCCG
CCGATTCCGCTGCGCGCCTCGCCGAAGGACA ACTCCATACCTTCGACGAA
GCCACGCCGGGCGCTGGGCCGACCGACCAGCCGGCAGAACGAGAAGTAC
TCGCCGGGGCCGATGCTCACGCCGTTTCATGCAGTCCACCGCCAGGCGCAG
GTTGACCACCTTGTTGCGTTGCAGGGCGAGGTCGCTGTCGCCGAGGCGGC
GGATCAACTTCGAGGTGTGCTTGATGTAGCGGTACGGCAGGCGCTCGTCG
ACCGATGGCAACCGCACGTAGCGACGGCCGCCAAGACGCCAGCGGCAGT
GCCGCCAGAGACGTCGTTGCCAGACCCGCAGCCAGTAGAGCCAGGGGTG
GTAGAGCGATAGGGGTTTGCG CATCGACG

Evolución histórica de la Organización Mundial de la Salud y la resistencia a los antimicrobianos

Nixache Vázquez-Cabrera¹, Araceli Espinosa-Márquez² y María Lilia Cedillo-Ramírez³

Forma de citar

Vázquez-Cabrera N, Espinosa-Márquez A, Cedillo-Ramírez ML. Evolución histórica de la Organización Mundial de la Salud y la resistencia a los antimicrobianos. Rev Panam Salud Publica. 2023;47:e51. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.51>

RESUMEN

Objetivo. Mostrar la evolución de los lineamientos sobre políticas públicas en salud enfocadas en farmacoresistencia microbiana o resistencia a los antimicrobianos (RAM) que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido desde 1948 hasta 2022. Además, se mencionan otras acciones gubernamentales relacionadas.

Métodos. Se llevó a cabo una revisión detallada de los archivos de la Asamblea Mundial de la Salud y el Consejo Ejecutivo de la OMS. Se realizó un análisis textual de resoluciones sobre la RAM, que dan pauta al diseño de políticas y acciones gubernamentales para los Estados Miembros de la OMS. También se realizó una búsqueda sistemática en SCOPUS, Pubmed y literatura gris con categoría de análisis: políticas públicas en salud sobre la RAM.

Resultados. La RAM se ha convertido en la mayor amenaza para la salud pública, y compromete el cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible. Presentamos resoluciones de la OMS como evidencia de lineamientos para combatir la RAM. En consonancia, se menciona el enfoque “Una salud”, estrategias, iniciativas, planes y programas relacionados. Se identificó una brecha en la investigación y el desarrollo de antimicrobianos nuevos, que requiere un análisis más profundo.

Conclusiones. La OMS ha realizado esfuerzos para combatir la RAM. Esto ha generado un desarrollo integral de políticas públicas en salud, para que los Estados Miembros las apliquen según la soberanía de sus gobiernos.

Palabras clave

Organización Mundial de la Salud; resoluciones; políticas públicas en salud; farmacoresistencia microbiana; antibióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) entró en vigor el 7 de abril de 1948 como parte de la Organización de las Naciones Unidas para tratar temas de salud mundial. La OMS está integrada por la Asamblea Mundial de la Salud, el Consejo Ejecutivo y la Dirección General. Desde sus inicios, la OMS ha hecho hincapié en que la salud es un derecho humano fundamental (2). Para respetar este derecho, es indispensable la participación de los Estados Miembros (3) a través de colaboraciones entre los sistemas de salud, las administraciones y los gobiernos como los responsables de brindar apoyo que garantice equidad en los servicios de salud (4).

Esta perspectiva se planteó en Alma-Ata bajo el lema “Salud para todos” (2, 5). Los aspectos de desarrollo sustentable y del medioambiente no se consideraron hasta la presentación de la Carta de Ottawa (6). Con esa visión integral, se fortalecieron los servicios que promueven salud y bienestar, con la intención de alcanzar justicia social entre la población más pobre y vulnerable (7, 8).

La importancia de tener una visión integral en salud pública radica en la capacidad de abordar los problemas de salud donde se involucra la sociedad, los animales y el ecosistema. Por otro lado, se ha observado que la farmacoresistencia microbiana

¹ Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.
✉ Nixache Vázquez-Cabrera, nixache@gmail.com

² Instituto de Ciencias de Gobierno y Desarrollo Estratégico, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

³ Centro de Detección Biomolecular, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

o también llamada resistencia a los antimicrobianos (RAM) (9) es un problema de salud pública que se presenta cuando los microorganismos (bacterias, hongos, parásitos o incluso los virus) evaden el efecto de los antimicrobianos a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, la resistencia que presentan las bacterias (10, 11) es de mayor relevancia debido a la magnitud del riesgo y a la velocidad en su desarrollo, ocasionada sobre todo por el uso y el consumo indiscriminado de antibióticos, aunado al manejo inadecuado de sus desechos (12, 13). Como consecuencia, se ven comprometidos algunos de los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) (14) como salud y bienestar (ODS 3), fin a la pobreza (ODS 1), hambre cero (ODS 2), agua limpia y saneamiento (ODS 6), trabajo decente y crecimiento (ODS 8) y consumo y producción sostenible (ODS 12), así como alianzas para lograr los objetivos (ODS 17). Todo esto se traduce en la proyección de índices altos de pobreza, hambruna, enfermedad y la muerte de más de 10 millones de personas para el año 2050 si no se actúa con prontitud (11, 15, 16).

En este documento se presenta una revisión de los lineamientos que la OMS ha emitido a través de resoluciones que abordan la RAM, que sentaron las bases para el desarrollo de políticas públicas en salud. Además, se describen otras acciones gubernamentales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión detallada de las reuniones de la Asamblea Mundial de la Salud y el Consejo Ejecutivo de la OMS desde 1948 hasta el segundo trimestre de 2022. Se utilizaron como categorías de análisis: farmacoresistencia microbiana, resistencia a los antimicrobianos, enfermedades infecciosas, bacterias, antibióticos, contaminación ambiental por antibióticos, salud pública ambiental, seguridad sanitaria y objetivos de desarrollo sostenible. Se seleccionaron las resoluciones y los documentos que presentaron por lo menos una de estas palabras en su contenido. Se procedió a un análisis textual de las resoluciones con respecto a la RAM, las cuales dan pauta para el diseño de políticas públicas y acciones gubernamentales entre los Estados Miembros de la OMS. También se realizó una búsqueda sistemática en SCOPUS, Pubmed y literatura gris con la categoría de análisis políticas públicas en salud sobre la RAM, lo que permitió asociar acciones gubernamentales. Se priorizaron documentos en los que participó la OMS. El proceso de organización documental sobre las resoluciones y otros documentos de la OMS se realizó con el *software* Excel[®], en el que se generó una base de datos que se muestran en el cuadro 1, que a su vez sirvió como base para la línea del tiempo que se muestra en la figura 1.

Evolución de la mirada de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos

Luego de cada reunión de la OMS se emiten informes, acuerdos, resoluciones y decisiones (17, 18). Las resoluciones son lineamientos que atienden las necesidades de los Estados Miembros. Las siglas de cada resolución indican la reunión en la que fue adoptada; por ejemplo, la sigla "WHA6.24" corresponde a una resolución de la Sexta Asamblea Mundial de la Salud y la sigla "EB12.R12", a una resolución de la 12ª reunión del Consejo Ejecutivo.

Las primeras resoluciones relacionadas con la RAM que publicó la OMS entre 1948 y 1984 fueron sobre la prevención y la lucha contra las enfermedades transmisibles (17). A partir de entonces, se enfocaron a medicamentos, enfermedades transmisibles y resistencia microbiana (18) (figura 1).

Entre 1984 y 1994, se emitieron resoluciones sobre medicamentos, en las cuales la Asamblea instó a las autoridades sanitarias, personal médico, farmacéutico y de la salud en general, a la industria farmacéutica, a los gobiernos y a todo el público a recibir información que ayudara a concientizar a la población sobre los problemas que se generan debido al uso inadecuado de medicamentos y excesivas prescripciones médicas.

Más tarde, en la 48ª Asamblea Mundial de la Salud, se dio a conocer la preocupación sobre la falta de vigilancia epidemiológica mundial por el aumento y frecuencia de enfermedades infectocontagiosas (enfermedades nuevas, emergentes y reemergentes). La resolución WHA48.13 informó sobre la preocupación de casos de infecciones bacterianas resistentes a antibióticos y la falta de personal capacitado para investigarlos. Es así que, en 1996, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS lanzaron la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (ReLAVRA) (19), con el objetivo de fundamentar las políticas e intervenciones para la prevención y el control de la RAM. En su etapa inicial, ReLAVRA se enfocó en la vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos adquiridos en la comunidad, y a partir del año 2000 se extendió a patógenos nosocomiales.

Hacia 1998, tras el informe A51/9 y la resolución WHA51.17 sobre enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles y resistencia a los antimicrobianos, se expuso por primera vez que el uso de agentes antimicrobianos en los animales, los seres humanos y la agricultura ejerce una presión a favor del desarrollo de microorganismos resistentes debido al mal uso, incumplimiento de los tratamientos y prescripciones no siempre adecuadas. Externaron la importancia de regular los antibióticos en los sistemas de producción alimentaria, y reconocieron que en los ambientes hospitalarios como en la industria del turismo, se propicia la aparición y la transmisión de patógenos resistentes. Por tanto, acordaron que las posibles soluciones están en función de los sistemas de vigilancia epidemiológica, asesorías para hacedores de políticas, personal de salud y público en general, además de investigación para el desarrollo de agentes antimicrobianos nuevos. La Asamblea instó a los Estados Miembros a que sumaran esfuerzos a través de elementos centrales como capacitaciones para la elaboración de políticas públicas, programas educativos, fortalecimiento de la legislación sobre la distribución de medicamentos sin prescripción por profesionales sanitarios calificados y sobre el impedimento en la fabricación, venta y distribución de antibióticos falsificados y la disminución del uso de antibióticos en animales para consumo humano. Estas acciones aceleran el desarrollo de la farmacoresistencia microbiana si no se llevan a cabo de forma adecuada (20).

Para el año 2000, se da a conocer la iniciativa "Alto a la tuberculosis" presentada en la resolución WHA53.1. En ella, además de promover el acceso a los medicamentos antituberculosos a las poblaciones más pobres, recomiendan estudiar la presencia de resistencia bacteriana. Al año siguiente, la OMS da a conocer la *Estrategia mundial para contener la RAM* (21) y la hizo extensiva a los Estados Miembros para reducir los efectos en salud y

CUADRO 1. Archivos de la Asamblea Mundial de la Salud y el Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud analizados en relación con la resistencia a los antimicrobianos

Fecha	Resoluciones y otros documentos	Enlaces disponibles
17 de mayo de 1984	WHA37.33 Uso racional de los medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200087/WHA37_R33_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16 de mayo de 1986	WHA39.27 Uso racional de los medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200689/WHA39_R27_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13 de mayo de 1988	WHA41.16 Uso racional de los medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/201473/WHA41_R16_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13 de mayo de 1988	WHA41.17 Criterios éticos para la promoción de medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/201474/WHA41_R17_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17 de mayo de 1990	WHA43.20 Programa de acción sobre medicamentos esenciales	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/201802/WHA43_R20_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14 de mayo de 1992	WHA45.27 Programa de acción sobre medicamentos esenciales	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/202865/WHA45_R27_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10 de mayo de 1994	WHA47.13 Aplicación de la estrategia revisada en materia de medicamentos y programas de acción sobre medicamentos esenciales	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203689/WHA47_R13_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
11 de mayo de 1994	WHA47.16 Criterios éticos para la promoción de medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203692/WHA47_R16_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
22 de febrero de 1995	A48/15 Prevención y control de las enfermedades transmisibles: enfermedades infecciosas, nuevas, emergentes y reemergentes	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203723/WHA48_15_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12 de mayo de 1995	WHA48.13 Prevención y control de las enfermedades transmisibles: enfermedades infecciosas, nuevas, emergentes y reemergentes	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203820/WHA48_R13_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25 de mayo de 1996	WHA49.14 Estrategia revisada en materia de medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203944/WHA49_R14_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
28 de enero de 1998	EB101/8 Política de salud para todos en el siglo XXI	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB101/pdfs/spa8.pdf
28 de enero de 1998	EB101/9 Política de salud para todos en el siglo XXI	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB101/pdfs/spa9.pdf
16 de mayo de 1998	WHA51.17 Enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles: resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85492/sar17.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10 de marzo de 1998	A51/9 Enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles: resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85413/sa9.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26 de enero de 1999	EB103.R1 Estrategia revisada en materia de medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84851/ser1.pdf?sequence=1&isAllowed=y
24 de mayo de 1999	WHA52.19 Estrategia revisada en materia de medicamentos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84634/s19.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15-20 de mayo de 2000	WHA53.1 Iniciativa "Alto a la tuberculosis"	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84464/s1.pdf?sequence=1&isAllowed=y
21 de mayo de 2001	WHA54.14 Seguridad sanitaria mundial: alerta y respuesta ante epidemias	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA54/sa54r14.pdf
7 de abril de 2005	A58/14 Resistencia a los antimicrobianos: una amenaza para la seguridad sanitaria mundial. Uso racional de los medicamentos por prescriptores y pacientes	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/22676/A58_14-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25 de mayo de 2005	WHA58.27 Mejora de la contención de la resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-sp.pdf
22 de marzo de 2007	A60/24 Progresos realizados en el uso racional de los medicamentos	https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA60/A60_24-sp.pdf
23 de mayo de 2007	WHA60.16 Progresos realizados en el uso racional de los medicamentos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/S/WHASS1_WHA60REC1-sp.pdf
16 de abril de 2009	A62/20 Prevención y control de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis ultrarresistente	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_20Add1-sp.pdf
22 de mayo de 2009	WHA62.15 Prevención y control de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis ultrarresistente	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/S/WHASS1_WHA60REC1-sp.pdf
21 de mayo de 2010	WHA63.25 Mejora de la salud mediante la gestión y desechos segura y ecológicamente racional	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/A63_REC1-sp.pdf#page=21
14 de abril de 2011	WHA64.24 Estrategia para la gestión sin riesgo del agua potable para el consumo humano	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5241/A64_24-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6 de diciembre de 2013	EB134/37 Resistencia a los fármacos antimicrobianos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/175087/B134_37-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14 de marzo de 2014	A67/39 Resistencia a los fármacos antimicrobianos	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170566/A67_39-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y

(Continúa)

CUADRO 1. (Cont.)

Fecha	Resoluciones y otros documentos	Enlaces disponibles
8 de mayo de 2014	A67/39Add.1 Proyecto de plan de acción mundial sobre resistencia a los fármacos antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_39Add1-sp.pdf
21 de mayo de 2014	WHA67.1 Estrategia mundial y metas para la prevención, la atención y el control de la tuberculosis después de 2015	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170689/A67_R1-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
24 de mayo de 2014	WHA67.25 Resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-sp.pdf#page=23
5 de diciembre de 2014	EB136/19 Resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_19-sp.pdf
20 de marzo de 2015	A68/19 Resistencia a los antimicrobianos. Informe resumido sobre los progresos realizados en la aplicación de la resolución WHA67.25, relativa a la resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_19-sp.pdf
27 de marzo de 2015	A68/20 Resistencia a los antimicrobianos. Proyecto de Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-sp.pdf
21 de mayo de 2015	A68/20Coor.1 Resistencia a los antimicrobianos. Proyecto de plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Corrigendum	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20Coor1-sp.pdf
24 de mayo de 2015	WHA68.7 Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-sp.pdf#page=25
29 de mayo de 2017	WHA70.7 Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275647/A70_R7-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26 de mayo de 2018	WHA71.3 Preparación para la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre el fin de la tuberculosis	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_R3-sp.pdf
30 de enero de 2019	EB144.R5 Agua, saneamiento e higiene en los centros sanitarios	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328067/B144_R5-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
1 de febrero de 2019	EB144.R11 Resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_R11-sp.pdf
1 de abril de 2019	A72/18 Seguimiento de las reuniones de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre temas relacionados con la salud. Resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_18-sp.pdf
28 de mayo de 2019	WHA72.5 Resistencia a los antimicrobianos	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R5-sp.pdf
28 de mayo de 2019	WHA72.7 Agua, saneamiento e higiene en los centros sanitarios	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R7-sp.pdf
19 de mayo y 14 de noviembre de 2020	WHA73.3 Estrategia mundial de investigación e innovación contra la tuberculosis	https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73-REC1/A73_REC1-sp.pdf#page=25

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud.

economía a través de un marco de referencia para estimular la prevención de infecciones mediante la propagación de microorganismos resistentes (figura 2). En la estrategia, se destaca que la contención de la RAM es un bien público mundial y como tal, se debe abordar de forma integral. Por otra parte, en la resolución WHA54.14 se estableció que la salud pública es una condición prioritaria para el desarrollo; en ella, la OMS invitó a los Estados Miembros a elaborar planes nacionales de preparación y respuesta a epidemias y brindó apoyo técnico en todo momento.

Durante la Asamblea de 2005, a través del informe A58/14 sobre resistencia a los antimicrobianos, se afirmó que el uso irracional de los antimicrobianos está amenazando la seguridad sanitaria mundial. En esa ocasión, se propusieron políticas que promovieran el uso y la dispensación adecuados de medicamentos y campañas educativas dirigidas a la población infantil, como “agentes eficaces” para mejorar el uso de medicamentos en las comunidades. De acuerdo con la resolución WHA58.27, sobre la mejora de la contención de la RAM, la OMS afirmó que las acciones implementadas ayudarían al alcance de varios objetivos acordados en la Declaración del Milenio de las Naciones

Unidas, e instó a que se vigilen las enfermedades infecciosas. Además, reconoció que los avances en tecnología de la información y comunicación aplicados en la estrategia de ciber salud ayudan a la documentación, educación e investigación en materia de salud, con el establecimiento de redes y centros nacionales en coordinación con políticas y otros servicios con la finalidad de mejorar y facilitar soluciones.

En 2007, a través del informe A60/24 y la resolución WHA60.16, se estableció que no es suficiente con reconocer que el uso irracional de los antimicrobianos es un problema de salud pública, sino que se requiere invertir en recursos humanos y fondos necesarios para reforzar la capacidad de las instituciones públicas y privadas con carácter multidisciplinario, con el fin de supervisar y promover el uso apropiado de medicamentos. En este sentido, una visión integral permite abordar el problema de los antibióticos como contaminantes emergentes presentes en cuerpos de agua, suelo y alimentos (22).

Por otro lado, gracias a la intervención de la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia en

FIGURA 1. Lineamientos publicados por la OMS relacionados con la resistencia a los antimicrobianos

Fuente: elaboración propia con información extraída de Organización Mundial de la Salud. Manual de resoluciones y decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo, v. 1, edición definitiva; v. 2, edición recapitulativa y definitiva; v. 3, 3ª ed. Ginebra: OMS; 1973 y Organización Mundial de la Salud. Documentación para las reuniones del Consejo Ejecutivo y las Asambleas Mundiales de la Salud. Ginebra: OMS; 2021.

colaboración con el Banco Mundial y la Coordinación del Sistema de las Naciones Unidas para la Gripe, se publicó el marco

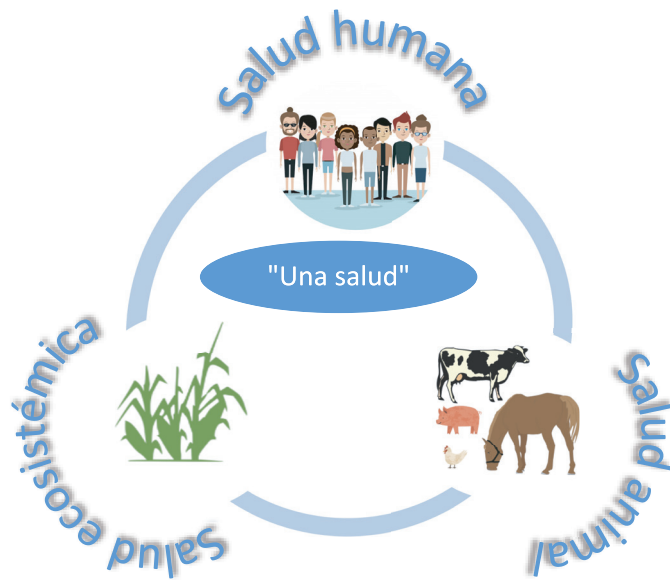
estratégico para reducir los riesgos de las enfermedades infecciosas en la interfaz animal-humano-ecosistema. Se trató de una contribución a la estrategia *Un mundo, una salud* (23) cuyo objetivo era reducir enfermedades de origen animal, en particular aquellas que podrían adquirir carácter zoonótico y pandémico, con interés en la vigilancia epidemiológica, el control y la prevención de enfermedades y la preservación del medio ambiente. También consideraron a los actores en salud pública, animal y ambiental como claves para una legislación que regule y asegure el uso correcto de los antibióticos. Esta situación generó no solo una gran preocupación, sino una especie de “conciencia colectiva sobre el vínculo animal-enfermedades-salud pública”.

En 2008, se llevó a cabo la reunión oficiosa de Prevención y control de infecciones en atención sanitaria (24), para definir los componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones a nivel nacional y los programas de establecimientos sanitarios de nivel local; que fortalecieron la capacidad de prevenir infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAS) y preparar una respuesta eficiente a las emergencias en las que intervienen enfermedades transmisibles. También, coordinaron una respuesta comunitaria a las enfermedades infecciosas; la prevención de la aparición de la RAM y propagación de cepas resistentes; la reducción al mínimo de los efectos de las IAS a través de una estructura responsable de políticas, objetivos, estrategias, marco jurídico y técnicos; y así como la capacitación del personal sanitario, la vigilancia, la normalización de las técnicas de laboratorio microbiológico y la comunicación entre diferentes sectores.

En las múltiples asambleas realizadas sobre tuberculosis, la OMS implementó varios programas y estrategias relacionadas con casos de multiresistencia a antibióticos. En 2009 a través del documento A62/20 y la resolución WHA62.15, se mencionó la urgencia de llevar a cabo investigaciones y desarrollar medicamentos, medios de diagnóstico y vacunas nuevas que garanticen la cobertura sanitaria y formulación de políticas nacionales que controlen las infecciones transmitidas por el aire.

Para el 2010, gracias a la colaboración tripartita entre la OIE, la FAO y la OMS (25), se prohibieron las prácticas que coadyuven la aparición y propagación de la RAM, en particular la promoción del uso adecuado de antibióticos en la interfaz hombre-animal-medioambiente, bajo el enfoque “Una salud” (figura 2). Para ello, fue necesario diseñar y aplicar programas, políticas, leyes e investigaciones multidisciplinarias para lograr mejores resultados en salud pública y animal que pudieran aplicarse en el corto, mediano y largo plazo, a escala mundial, regional y nacional. En ese mismo año, se consideró la “racionalización” como un acto clave para combatir los problemas ambientales y de salud. La Asamblea Mundial reconoció por primera vez, en la resolución WHA63.25 que, si no se manejan de manera apropiada, segura y ecológicamente racional los desechos químicos, incluidos los medicamentos, estos pueden tener graves consecuencias para la salud y los medios de vida humana. Este es un problema actual que representan los antibióticos como contaminantes emergentes que aceleran el desarrollo y propagación de la resistencia microbiana (26, 27). Es así que la falta en la gestión de los desechos que contaminan la salud ecosistémica permitió dar continuidad a estrategias para contener la RAM, con capacitación adecuada de los hacedores de políticas públicas.

FIGURA 2. Concepto “Una salud”



Fuente: adaptada de Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Organización Mundial de Sanidad Animal, Organización Mundial de la Salud. FAO-OIE-WHO Collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. A tripartite concept note; 2010.

Más adelante, en el documento EB134/37, se mencionó que los tratamientos enfocados a infecciones microbianas se dificultan debido a nuevos mecanismos de resistencia, sobre todo en las infecciones causadas por bacterias resistentes. Un año después, en el informe A67/39 sobre resistencia a los fármacos antimicrobianos, se señaló que la RAM pone en peligro la sostenibilidad del control de la salud pública de muchas enfermedades transmisibles, entre ellas la tuberculosis, el paludismo y el VIH/sida, que acarrearán costos económicos y sanitarios altos. En consecuencia, el Grupo de Asesoramiento Estratégico y Técnico sobre Resistencia a los Antimicrobianos recomendó a la OMS que lleve a cabo un plan de acción mundial sobre la RAM. En respuesta a ello, en la resolución WHA67.25, se hizo un llamado urgente para que colaboraran sectores en medicina humana, veterinaria, agricultura, medioambiente y consumidores, una vez más bajo el enfoque “Una salud”. La OMS instó a no bajar la guardia y a continuar con las campañas de concienciación, la elaboración de planes y estrategias, y la vigilancia sobre el consumo de antibióticos, en particular en enfermos ingresados a hospitales, ambulatorios y todos los establecimientos de atención de salud y la comunidad en general. Del mismo modo, promovió la investigación y desarrollo de fármacos nuevos, reafirmó la colaboración con la Secretaría para la elaboración y aplicación de un proyecto de plan de acción mundial para luchar contra la RAM, incluida la resistencia a los antibióticos.

Por su parte, el entonces primer ministro del Reino Unido, David Cameron, designó al economista Jim O’Neill para investigar las consecuencias económicas de la RAM (12). En su informe, expresó la preocupación por las consecuencias de la RAM; entre ellas, la estimación de una tasa de mortalidad creciente para el año 2050 y las consecuencias en la agricultura, la ganadería y la economía en general, que ocasionarían un colapso mundial. En dicho informe, sugirió hacerle frente a la RAM a través de ejes como políticas públicas, higiene y

saneamiento, antibióticos en agricultura y medioambiente, vacunas y alternativas, vigilancia, diagnósticos rápidos, capital humano, fármacos, fondos de innovación global y coalición internacional para la acción.

En 2015 se dio continuidad a las resoluciones de la OMS con los informes A68/19 y EB136/19 sobre resistencia bacteriana sobre los progresos realizados en la aplicación de la resolución WHA67.25 relativa a la RAM. Estos informes precedieron a la resolución A68/20, que contiene la formulación del proyecto de plan de acción mundial sobre la RAM y, para apoyar su aplicación, la OMS dio a conocer el Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés) (28). La idea era que su implementación estuviera ligada a los planes de acción nacionales para obtener analizar e intercambiar datos normalizados, comparables y validados sobre la RAM.

Por último, se aprobó el *Plan mundial sobre la RAM* (29) en la resolución WHA68.7, el cual se basó en la conservación de medicamentos antimicrobianos mediante un marco de rectoría que abarca el control, la distribución y el uso adecuado; el desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias para prevenir y controlar la RAM; la promoción del acceso asequible a medicamentos antimicrobianos; e instrumentos de diagnósticos existentes y nuevos. Así se estableció la campaña “Semana mundial de concienciación sobre los antibióticos”.

Al realizar una comparación entre el Plan (2015) y la Estrategia (2001) (figura 3), se observan cambios estructurales positivos en el Plan mundial, como la visión multisectorial a través de la introducción del enfoque “Una salud”. De modo que la Asamblea pidió una colaboración con el Grupo Consultivo Estratégico y Técnico, la FAO, la OIE y otros asociados pertinentes para que elaboren un marco de monitoreo y evaluación en consonancia con los principios del Plan mundial.

En 2017, la OMS publicó la lista de bacterias para las que se necesitan antibióticos nuevos con urgencia (30). En ese mismo año, se dieron a conocer las *Directrices sobre componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones a nivel nacional y de establecimientos de atención de salud para pacientes agudos* (31), que sustituyeron a las publicadas en 2010. Las directrices nuevas consideran que la prevención y el control de infecciones contribuyen al cumplimiento de los ODS gracias a la prestación de servicios de salud de forma eficaz y segura, en especial los relacionados con agua, saneamiento, higiene, calidad y cobertura universal de salud. Por tanto, el documento representó una orientación para las instancias normativas responsables de programas de prevención y planes acción contra la RAM.

En consonancia, la OPS y la OMS dieron a conocer las recomendaciones básicas sobre la prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud (32). Estas hacen hincapié en la importancia de llevar a cabo prácticas de higiene adecuadas, en especial el lavado de manos y la limpieza de áreas comunes dentro de los centros de salud, así como la existencia de cambios estructurales y culturales del sector salud y la población en general mediante la aplicación de elementos básicos como la disponibilidad de directrices o descripción de qué debe hacerse, la capacitación, la evaluación y la generación de cultura y cambios de conducta. Entre estas recomendaciones, en el apartado que trata sobre las precauciones para prevenir infecciones por agentes multirresistentes y resistentes de importancia para la salud pública, se considera a la RAM como una amenaza a la salud pública debido a la dificultad de

FIGURA 3. Síntesis de la comparación entre el contenido de la Estrategia mundial contra la resistencia a los antimicrobianos y el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de la Organización Mundial de la Salud

Estrategia mundial contra la resistencia a los antimicrobianos 2001	Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos 2015
<p>Introducción y antecedentes</p> <p>Presenta el uso apropiado de los antimicrobianos, la importancia de vigilar la resistencia a los antimicrobianos, el fortalecimiento de los laboratorios microbiológicos y redes de información, estandarización de los métodos para detectar la resistencia, y consideraciones sobre la prevalencia e incidencia epidemiológica.</p>	<p>Presentación</p> <p>Pone en contexto la necesidad de poner en práctica el concepto “Una salud” a través de la coordinación de numerosos sectores y agentes internacionales, en particular de la medicina humana y veterinaria, la agricultura, las finanzas, el medioambiente, la industria farmacéutica y el público en general (consumidores). Da a conocer las posibles causas de la resistencia a los antimicrobianos, con especial hincapié en la resistencia a los antibióticos.</p>
<p>Uso apropiado de los antimicrobianos y resistencia emergente: elementos e intervenciones</p> <p>Presenta los distintos elementos que contribuyen a la aparición de resistencia a los antimicrobianos para los cuales se recomiendan intervenciones por grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes y la comunidad en general: <ul style="list-style-type: none"> • Educación 2. Quienes prescriben y dispensan: <ul style="list-style-type: none"> • Educación • Tratamiento, directrices y formularios • Reglamentación 3. Hospitales: <ul style="list-style-type: none"> • Gestión • Laboratorios de diagnóstico • Interacción con la industria farmacéutica 4. Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano. 5. Gobiernos nacionales y sistemas de salud: <ul style="list-style-type: none"> • Actividades de sensibilización y acción intersectorial • Reglamentación • Políticas y directrices • Educación • Vigilancia de la resistencia, uso de los antimicrobianos y carga de morbilidad 6. Desarrollo de medicamentos y vacunas. 7. Promoción de medicamentos. 8. Aspectos internacionales de la contención de la resistencia a los antimicrobianos. 	<p>Objetivos estratégicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mejorar la conciencia y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos. 2. Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación. 3. Reducir la incidencia de las infecciones. 4. Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos. 5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en medicamentos nuevos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.
<p>Aplicación de la Estrategia Mundial</p> <p>Brinda información sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecimiento de prioridades y aplicación • Guía para poner en práctica las intervenciones • Monitoreo de los resultados <p>Incluye la guía <i>Modelo de marco de referencia sugerido para poner en práctica las intervenciones fundamentales</i>. En ella declara como prioridad el grupo de intervención Gobiernos nacionales y sistemas de salud, poniendo como prioridad fundamental: declarar prioridad nacional la resistencia a los antimicrobianos, así como la creación de laboratorios de referencia microbiológica para los agentes patógenos resistentes, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención a la salud.</p>	<p>Marco para la acción sobre la resistencia a los antimicrobianos</p> <p>Se presentan las medidas que los Estados Miembros deben adoptar para lograr la meta y cumplir los objetivos del Plan Mundial a través de posibles cuantificadores de eficacia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcance de la reducción en el consumo humano mundial de antibióticos y reducción del volumen de antibióticos utilizados en la producción de alimentos. 2. Alcance de la reducción de la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos, en función de los datos compilados a través de programas integrados para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en todos los países. 3. Alcance de la reducción en la prevalencia de las infecciones prevenibles y, en particular, la incidencia de las infecciones farmacorresistente en entornos de atención de salud. 4. Alcance de la reducción en el consumo humano mundial de antibióticos, el consumo de antibióticos utilizados en la producción de alimentos, y el uso de agentes antimicrobianos médicos y veterinarios para aplicaciones que no sean en la salud humana y animal. 5. Alcance del aumento en inversiones sostenibles en la capacidad de combatir la resistencia a los antimicrobianos para todos los países, incluidas las inversiones en el desarrollo de medicamentos nuevos, pruebas diagnósticas y otras intervenciones.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2001 y Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2015.

controlar la diseminación de los agentes infecciosos y, en consecuencia, la importancia de seguir un protocolo que indique qué medidas de contención se deben aplicar en caso de epidemias. A finales de ese año, la OPS y la OMS publicaron *Recomendaciones para implementar programas de administración de antimicrobianos en América Latina y el Caribe: manual para toma de decisiones en salud pública* (33).

En 2019, en el documento A72/18 sobre la resistencia a los antimicrobianos, problemas y amenazas actuales e incipientes, se dieron a conocer los progresos de la lucha contra la RAM y la ejecución del plan de acción mundial. En él, se destaca la participación de la mayoría de los países miembros que realizaron sus respectivos planes nacionales con colaboración multisectorial, integrados principalmente por sectores de salud humana,

animal y vegetal, inocuidad de los alimentos, producción de alimentos y medioambiente. También se destaca la colaboración multisectorial entre FAO, la OIE y la OMS, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente bajo el enfoque “Una salud” y el apoyo que representa GLASS.

En la resolución WHA72.5 sobre la RAM, la Asamblea pide al Director General que colabore con el Banco Mundial, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico y otras instituciones financieras junto con las comunidades económicas regionales para formular y aplicar argumentos económicos a favor de la inversión sostenible contra la RAM, para que contribuyan al logro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. En concordancia con el ODS 3, la resolución WHA72.7 sobre agua, saneamiento e higiene en los centros sanitarios, hace hincapié en que la prestación de servicios de agua potable disminuye el riesgo de infecciones entre los pacientes, el personal de salud y las comunidades.

En 2021, la OMS dio a conocer la *Estrategia mundial de investigación e innovación contra la tuberculosis* a través de la resolución WHA73.3 (última resolución relacionada con la RAM). En ella, se hace un llamado para apoyar la realización de investigaciones e innovaciones alineadas con las necesidades de los países y cumplir las metas de la *Estrategia Alto a la Tuberculosis*.

Por otro lado, se dieron a conocer los *Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos* (34), con la finalidad de apoyar a los países a lograr el objetivo 4 del *Plan de acción mundial contra la RAM*.

En cuanto a la promoción y el apoyo para la investigación y el desarrollo de antimicrobianos nuevos, la OMS publicó el informe sobre antibacterianos (35), que revela un estancamiento en la intención de generar agentes antimicrobianos nuevos. Ninguno de los antibióticos en fase de desarrollo clínico puede resolver hoy en día el problema de las bacterias más resistentes y letales que circulan en todo el mundo, mientras que los organismos reguladores solo han aprobado una mínima cantidad de antibióticos en los últimos años, los cuales son derivados de familias de antibióticos existentes. Por consiguiente, es de esperarse que se genere resistencia a esos nuevos agentes, como bien lo señaló la OMS. En este sentido,

es innegable que existe una brecha que requiere de un análisis profundo en una revisión futura, en la que se discuta la participación de la Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de antibióticos, y el papel de la industria farmacéutica y de otras organizaciones.

CONCLUSIONES

La OMS ha establecido lineamientos para combatir la RAM tal y como se evidencia en esta revisión. Como consecuencia, la visión integral para abordar este problema de salud pública ha sido una pieza clave; el enfoque “Una salud”, la creación del sistema de vigilancia de resistencia microbiana, y los programas, planes y estrategias son algunos de los lineamientos más importantes que han dado pauta a la formulación de políticas públicas en salud. En cuanto al apoyo a la investigación y el desarrollo de antimicrobianos nuevos, a pesar de no tener los resultados deseados, la OMS sigue haciendo esfuerzos por lograr salud para todos. Por tanto, es fundamental que los Estados Miembros adecuen acciones colectivas multisectoriales para combatir la RAM.

Contribución de las autoras. NVC, AEM y MLCR participaron equitativamente en el diseño, elaboración y presentación de este manuscrito. Todas las autoras revisaron y aprobaron la versión final.

Agradecimientos. Las autoras agradecen a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Conflictos de intereses. Ninguno declarado por las autoras.

Financiamiento. La presentación de este manuscrito fue posible gracias al apoyo de la beca de doctorado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología otorgada a NVC.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son únicamente responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *Revista Panamericana de Salud Pública* o de la Organización Panamericana de la Salud.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Historia de la OMS. Ginebra: OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/who-we-are/history> Acceso el 8 de enero de 2022.
2. Organización Mundial de la Salud. Report of the International Conference on Primary Healthcare. Alma-Ata. Ginebra: OMS; 1978.
3. Organización Mundial de la Salud. Presencia de la OMS en los países, territorios y zonas: informe 2021. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342052> Acceso el 31 de marzo de 2022.
4. Báscolo E, Houghton N, Del Riego A. Lógicas de transformación de los sistemas de salud en América Latina y resultados en acceso y cobertura de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e126.
5. Almeida G, Artaza O, Donoso N, Fábrega R. La atención primaria de salud en la Región de las Américas a 40 años de la Declaración de Alma-Ata. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e104.
6. Organización Mundial de la Salud. Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud. Ottawa: OMS; 1986. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Carta-de-ottawa-para-la-promocion-de-la-salud-1986-SP.pdf)
7. Ramos Ojeda, D. Entendiendo la vulnerabilidad social: una mirada desde sus principales teóricos. *Revista Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina*; 2019;7(1):139-154.
8. Ayala JA. De la antigua a la nueva salud pública: reflexiones en tiempos de pandemia. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2021;12(1):116-126.
9. Ben Maamar S, Hu J, Hartmann EM. Implications of indoor microbial ecology and evolution on antibiotic resistance. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2020;(30):1-15.
10. Aljeldah MM. Antimicrobial resistance and its spread is a global threat. *Antibiotics*. 2022;11(8):1082.
11. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*; 2016.
12. Zhang K, Fan Y, Chang S, Fu Q, Zhang Q, Yang G, Sun X. Characterization of antibiotic resistance genes in drinking water sources

- of the Douhe Reservoir, Tangshan, northern China: the correlation with bacterial communities and environmental factors. *Environmental Sciences Europe*. 2022;34(1):1-17.
13. Ramsamy Y, Mlisana KP, Amoako DG, Abia ALK, Ismail A, Allam M, et al. Mobile genetic elements-mediated Enterobacteriales-associated carbapenemase antibiotic resistance genes propagation between the environment and humans: a One Health South African study. *Sci Total Environ*. 2022;806(3):150641.
 14. Jiménez KB, Jiménez LC, Andrés MA. El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud en Mesoamérica*; 2021.
 15. Banco Mundial. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington D.C.: Banco Mundial; 2017.
 16. Murray AK, Stanton I, Gaze WH, Snape J. Dawning of a new ERA: Environmental Risk Assessment of antibiotics and their potential to select for antimicrobial resistance. *Water Research*. 2021;200:117233.
 17. Organización Mundial de la Salud. Documentación para las reuniones del Consejo Ejecutivo y las Asambleas Mundiales de la Salud. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/gb/s/index.html> Acceso el 5 de setiembre de 2021.
 18. Organización Mundial de la Salud. Manual de resoluciones y decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo, v. 1, edición definitiva; v. 2, edición recapitulativa y definitiva; v. 3. 3° ed. Ginebra. OMS; 1973. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79016> Acceso el 24 de enero de 2022.
 19. Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Washington D.C.: OPS; 2019.
 20. Kumari R, Yadav Y, Misra R, Das U, Das Adhikari U, Malakar P, et al. Emerging frontiers of antibiotics use and their impacts on the human gut microbiome. *Microbiol Res*. 2022;263:127127.
 21. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2001.
 22. Wu Q, Pan CG, Wang YH, Xiao SK, Yu KF. Antibiotics in a subtropical food web from the Gulf of Beibu, southern China: occurrence, bioaccumulation, and trophic transfer. *Total Environmental Sciences*. 2021;751:141718.
 23. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Contributing to one world, one health: a strategic framework for reducing risks of infectious diseases at the animal-human-ecosystems interface. Nueva York: UNICEF; 2008.
 24. Red Oficiosa de Prevención y Control de Infecciones en la Atención Sanitaria y Organización Mundial de la Salud Componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones: Informe de la segunda reunión de la Red Oficiosa de Prevención y Control de Infecciones en la Atención Sanitaria, 26 y 27 de junio de 2008, Ginebra, Suiza. Ginebra: OMS; 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70299> Acceso el 31 de mayo de 2021.
 25. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Organización Mundial de Sanidad Animal, Organización Mundial de la Salud. FAO-OIE-WHO Collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. A tripartite concept note; 2010.
 26. Banco Mundial. El enfoque “Una salud” es fundamental para eliminar los riesgos para la salud humana, animal y ambiental [Internet]. Washington D. C.: Banco Mundial; 2018. Disponible en: <https://blogs.worldbank.org/es/voices/el-enfoque-una-salud-es-fundamental-para-eliminar-los-riesgos-para-la-salud-humana-animal-y-ambiental> Acceso el 26 de agosto de 2021.
 27. Morin CN, Lichtfouse E, Luis G, et al. Worldwide cases of water pollution by emerging contaminants: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2022;20:2311-2338.
 28. Organización Mundial de la Salud. Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: manual para la primera fase de implementación Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253135/9789243549408-spa.pdf?sequence=1>
 29. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la Resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2015.
 30. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente antibióticos. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Acceso el 14 de julio de 2022.
 31. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones a nivel nacional y de establecimientos de atención de salud para pacientes agudos. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255764> Acceso el 14 de mayo de 2021.
 32. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud: recomendaciones básicas. Washington, D.C.: OPS; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/glass> Acceso el 5 de agosto de 2021.
 33. Organización Panamericana de la Salud, Universidad Internacional de Florida. Recommendations for implementing antimicrobial stewardship programs in Latin America and the Caribbean: manual for public health decision-makers. Washington, D.C.: OPS; 2018.
 34. Organización Mundial de la Salud. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos: manual práctico de la OMS. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947> Acceso el 5 de julio de 2022.
 35. Organización Mundial de la Salud. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Ginebra: OMS; 2021.

Manuscrito recibido el 3 de junio de 2022. Aceptado, tras revisión, para su publicación, el 15 de setiembre de 2022.

Historical evolution of World Health Organization guidelines on antimicrobial resistance

ABSTRACT

Objective. Show the evolution of guidelines on public health policies focused on antimicrobial resistance (AMR) issued by the World Health Organization (WHO) between 1948 and 2022. Other related government actions are also mentioned.

Methods. A detailed review was conducted of World Health Assembly and WHO Executive Board archives. A textual analysis was conducted of AMR-related resolutions that guide the design of government policies and actions for WHO Member States. A systematic search was carried out in SCOPUS, PubMed, and grey literature under the category of public health policies on AMR.

Results. AMR has become the greatest threat to public health, putting at risk the achievement of the Sustainable Development Goals. WHO resolutions are presented as evidence of guidelines to combat AMR. The One Health approach and related strategies, initiatives, plans, and programs are mentioned. A gap was identified in the research and development of new antimicrobials, requiring further analysis.

Conclusions. WHO has made efforts to combat AMR. This has generated comprehensive development of public health policies to be implemented by the governments of Member States as they see fit.

Keywords

World Health Organization; resolutions; public health policies; microbial drug resistance; antibiotics.

Evolução histórica da Organização Mundial da Saúde e a resistência aos antimicrobianos

RESUMO

Objetivo. Apresentar a evolução das diretrizes sobre políticas públicas de saúde voltadas para a resistência microbiana a medicamentos ou resistência aos antimicrobianos (RAM) publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1948 a 2022. Além disso, mencionam-se outras ações governamentais relacionadas.

Métodos. Procedeu-se a uma revisão detalhada dos arquivos da Assembleia Mundial da Saúde e do Conselho Executivo da OMS. Realizou-se uma análise textual das resoluções sobre RAM, que orientam a formulação de políticas e ações governamentais para os Estados Membros da OMS. Fez-se também uma busca sistemática nas plataformas SCOPUS e Pubmed e na literatura cinzenta, com a categoria de análise “políticas públicas de saúde sobre RAM”.

Resultados. A RAM tornou-se a maior ameaça à saúde pública e prejudica o cumprimento dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Apresentamos as resoluções da OMS como evidência de diretrizes para combater a RAM. Nesses termos, mencionam-se a abordagem “Saúde Única” e estratégias, iniciativas, planos e programas relacionados. Identificou-se uma lacuna na pesquisa e no desenvolvimento de novos antimicrobianos, o que requer uma análise mais aprofundada.

Conclusões. A OMS envidou esforços para combater a RAM, o que levou ao desenvolvimento integral de políticas públicas de saúde a serem aplicadas pelos Estados Membros, em conformidade com a soberania de seus governos.

Palavras-chave

Organização Pan-Americana da Saúde; resoluções; políticas públicas em saúde; resistência microbiana a medicamentos; antibióticos.
